

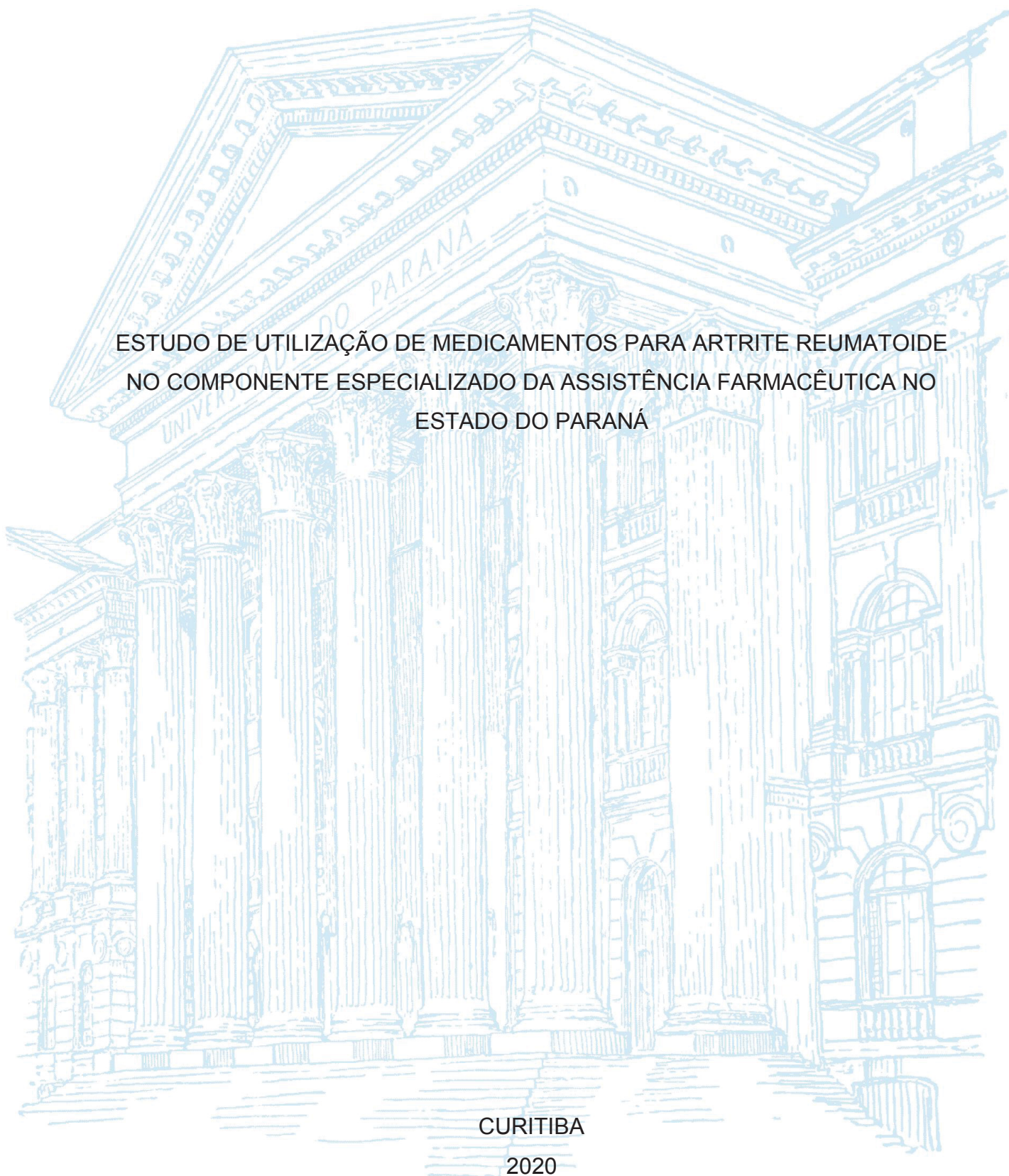
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JAQUELINE DE LIMA GERMANO

ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE  
NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO  
ESTADO DO PARANÁ

CURITIBA

2020



JAQUELINE DE LIMA GERMANO

ESTUDO DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE  
NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA NO  
ESTADO DO PARANÁ

Dissertação de Mestrado apresentada ao  
programa de Pós-Graduação em Assistência  
Farmacêutica, Setor de Ciências da Saúde, da  
Universidade Federal do Paraná, como requisito  
parcial à obtenção do título de Mestre em  
Assistência Farmacêutica

Orientadora: Profa. Dra. Ana Carolina Melchior

Coorientador: Prof. Dr. Fernando Fernandez-  
Llimós

CURITIBA

2020

Germano, Jaqueline de Lima

Estudo de utilização de medicamentos para artrite reumatoide no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Estado do Paraná [recurso eletrônico] / Jaqueline de Lima Germano – Curitiba, 2020.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2020.

Orientadora: Professora Dra. Ana Carolina Melchior

Coorientador: Professor Dr. Fernando Fernandez-Llimós

1. Artrite reumatoide. 2. Prevalência. 3. Estudo de utilização de medicamentos. 4. CEAF. 5. Epidemiologia. I. Melchior, Ana Carolina. II. Fernandez-Llimós, Fernando. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.7227





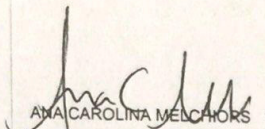
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO ASSISTÊNCIA  
FARMACÊUTICA - 42001013102P6

### TERMO DE APROVAÇÃO

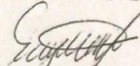
Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de JAQUELINE DE LIMA GERMANO intitulada: Estudo de Utilização de Medicamento para Artrite Reumatóide no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Estado do Paraná., sob orientação da Profa. Dra. ANA CAROLINA MELCHORS, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovação rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 13 de Fevereiro de 2020.

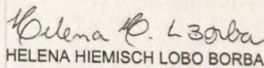
  
ANA CAROLINA MELCHORS

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

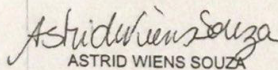


SUZANÉ VIRTUOSO

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ)

  
HELENA HIEMISCH LOBO BORBA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

  
ASTRID WIENS SOUZA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico a minha mãe Geni por me ensinar e me mostrar o caminho para ser o que sou e chegar onde cheguei. Dedico a meu pai Donizete que lá do céu guia meus passos e me protege por onde vou.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus e a Nossa Senhora Aparecida que iluminam os caminhos que percorro com prosperidade e felicidade.

A minha orientadora, Dra. Ana Carolina Melchiors, que acreditou no meu potencial e entendeu minhas possíveis limitações, pelo tempo dedicado e compartilhado na execução deste trabalho, amizade, incentivo e todos os momentos de aprendizado.

Ao meu coorientador, Dr. Fernando Fernandez-Llimos, que acreditou no meu potencial, meu respeito e admiração.

Aos meus amigos da Farmácia do Paraná, em especial Jafar Mohamad Hussein, Cássia Lopes Paixão e Daniele Inocência Novaki de Oliveira, que me apoiaram durante todo o tempo, amigos/irmãos do coração por quem tenho grande carinho, obrigada por todo o companheirismo.

A minha mãe Geni Rodrigues de Lima Germano, que está ao meu lado todos os dias me transbordando de amor, força e coragem para encarar os desafios da vida.

“Não coloque limite nos seus sonhos, coloque fé!”

## RESUMO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença inflamatória, crônica e autoimune caracterizada por sinovite periférica que, sem tratamento, evolui para manifestações extra-articulares com deformidades irreversíveis. Fatores genéticos, ambientais e imunológicos estão envolvidos na sua patogênese. No Brasil, a AR tem seu diagnóstico e esquema terapêutico preconizados através dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS); os medicamentos utilizados no tratamento da doença estão disponíveis na rede pública de saúde através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Os estudos do perfil da população e de utilização de medicamentos para AR no estado do Paraná, podem possibilitar o desenvolvimento de novas estratégias para o monitoramento das tecnologias em saúde quanto à efetividade, a segurança e o seu uso racional. Trata-se de um estudo observacional descritivo retrospectivo que avaliou a prevalência da AR e o perfil de utilização dos medicamentos no período de 2008 a 2018 no CEAF do estado do Paraná. A taxa de prevalência observada na população do estudo foi de 0,032% no ano de 2008 e 0,135%, no ano de 2018, sendo observado crescimento da taxa no período estudado de cinco vezes; as microrregiões do Paraná, também apresentaram perfil de crescimento da prevalência da doença; confirmando as tendências mundiais de aumento na prevalência da AR. Com relação ao tratamento farmacológico, destacou-se o crescimento da utilização dos medicamentos imunossupressores (com destaque para azatioprina) e biológicos ao longo dos anos de 2008 a 2018. As alterações dos PCDT ao longo do tempo do estudo justificaram alterações no perfil de utilização dos medicamentos, bem como as diretrizes internacionais de AR e as características particulares de cada medicamento e de suas reações adversas. O medicamento sintético mais utilizado durante o estudo foi o metotrexato 2,5mg (47,2% em 2018) e entre os medicamentos biológicos o etanercepte 50mg (8% em 2018) foi o mais utilizado pela população estudada. Os resultados do estudo podem ser úteis para a traçar melhorias sobre tecnologias em saúde para AR e seu uso racional, bem como estimular melhores medidas de saúde pública no manejo da AR no estado do Paraná.



Palavras-chave: 1. Artrite reumatoide. 2. Prevalência. 3. Estudo de Utilização de Medicamentos. 4. CEAF. 5. Epidemiologia.

## **ABSTRACT**

Rheumatoid Arthritis (RA) is an inflammatory, chronic and autoimmune disease characterized by peripheral synovitis that, without treatment, evolves to extra-articular manifestations with irreversible deformities. Genetic, environmental and immunological factors are involved in its pathogenesis. In Brazil, RA has its diagnosis and therapeutic scheme recommended through the Clinical Protocols and Therapeutic Guidelines (PCDT) of the Ministry of Health (MS); the drugs used to treat the disease are available in the public health system through the Specialized Component of Pharmaceutical Assistance (CEAF). Studies on the profile of the population and the use of medicines for RA in the state of Paraná, may enable the development of new strategies for monitoring health technologies in terms of effectiveness, safety and their rational use. This is a retrospective descriptive observational study that assessed the prevalence of RA and the profile of drug use in the period from 2008 to 2018 at CEAF in the state of Paraná. The prevalence rate observed in the study population was 0.032% in 2008 and 0.135% in 2018, with a five-fold increase in the period studied; the micro-regions of Paraná also showed a profile of growth in the prevalence of the disease; confirming global trends in increasing prevalence of RA. Regarding pharmacological treatment, the growth in the use of immunosuppressive drugs (with emphasis on azathioprine) and biological drugs from 2008 to 2018 was highlighted. Changes in PCDTs over the study period justified changes in the use profile medications, as well as the international RA guidelines and the particular characteristics of each medication and its adverse reactions. The synthetic drug most used during the study was methotrexate 2.5mg (47.2% in 2018) and among biological drugs etanercept 50mg (8% in 2018) was the most used by the population studied. The results of the study can be useful to outline improvements in health technologies for RA and its rational use, as well as to stimulate better public health measures in the management of RA in the state of Paraná.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE.....	24
FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA ARTRITE REUMATOIDE.....	31
FIGURA 3 – MACRORREGIÕES E REGIONAIS DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ .....	38
FIGURA 4- PREVALÊNCIA DA ARTRITE REUMATOIDE POR REGIONAL DE SAÚDE NO ANO DE 2008.....	50
FIGURA 5 – PREVALÊNCIA DA ARTRITE REUMATOIDE POR REGIONAL DE SAÚDE NO ANO DE 2018.....	51

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO POR SEXO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ATENDIDOS NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA .....	45
GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO POR IDADE DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ATENDIDOS NO CEAF .....	46
GRÁFICO 3 – PREVALÊNCIA DA ARTRITE REUMATOIDE NO ESTADO DO PARANÁ .....	49
GRÁFICO 4 – PREVALÊNCIA DA ARTRITE REUMATOIDE POR MACRORREGIÃO DO ESTADO DO PARANÁ .....	49
GRÁFICO 5 – PERFIL DE UTILIZAÇÃO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ARTRITE REUMATOIDE NO PARANÁ .....	52
GRÁFICO 6 – PERFIL DE UTILIZAÇÃO DOS IMUNOSSUPRESSORES PARA ARTRITE REUMATOIDE NO PARANÁ .....	53
GRÁFICO 7 – PERFIL DE UTILIZAÇÃO DOS MMCD SINTÉTICOS PARA ARTRITE REUMATOIDE NO PARANÁ .....	54
GRÁFICO 8 – PERFIL DE UTILIZAÇÃO DOS MMCD BIOLÓGICOS PARA ARTRITE REUMATOIDE NO PARANÁ .....	55

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO DA ARTRITE REUMATOIDE.....	27
QUADRO 2 - TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA ARTRITE REUMATOIDE	30
QUADRO 3 –CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE .....	42
QUADRO 4 –PCDT DA ARTRITE REUMATOIDE E ALTERAÇÕES .....	47



## **LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS**

ABAT – Abatacepte

ACPA – Anticorpos anti-citrulinados

ACR – Colégio Americano de Reumatologia

AINES – Anti-inflamatórios não esteroidais

AINH – Anti-inflamatórios não hormonais

APLAR – Associações de reumatologia da Ásia – Pacífico

AR – Artrite reumatoide

CEAF – Componente Especializado da Assistência Farmacêutica

CID – Código internacional de doença

DAS - Disease Activity Score

DDD – Dose diária definida

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EUA – Estados Unidos da América

EULAR – Liga Europeia contra o Reumatismo

EUM – Estudos de utilização de medicamentos

FR – Fator reumatoide

FR+ - Fator reumatoide positivo

HAQ – Health Assessment Questionnaire

HLA – Antígeno leucocitário humano

ICAD – Índice combinado de atividade da doença

Jak – Janus quinase

LSN – Limite superior normal

MHC – Complexo principal de histocompatibilidade

MMCDb – Medicamentos modificadores do curso da doença biológicos

MMCDs – Medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos

MS – Ministério da Saúde

MTX – Metotrexato

NICE – Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados

OMS – Organização mundial da saúde

PAS – Escala de Atividade do Paciente

PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

PCR – Proteína C reativa

PTPN22 – Proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22

RNA – Ácido ribonucleico

RS – Regional de saúde

RTX – Rituximabe

SAS - Secretaria de Atenção à saúde

SESA – Secretaria estadual de saúde

SISMEDEX – Sistema informatizado de gerenciamento e acompanhamento dos medicamentos

SNPs – Polimorfismo único de nucleotídeo

STAT4 – Transdutor de sinal e ativador da transcrição 4

TNF – Fator de necrose tumoral

TOCI – Tocilizumabe

VHS – Velocidade de hemossedimentação

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1.1 JUSTIFICATIVA .....	18
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>19</b>
2.1 ARTRITE REUMATOIDE .....	19
2.1.1 Fatores genéticos .....	20
2.1.2 Fatores ambientais .....	22
2.1.3 Fisiopatologia .....	23
2.2 DIAGNÓSTICO .....	26
2.3 TRATAMENTO .....	29
2.4 PROTOCOLO CLÍNICO DA ARTRITE REUMATOIDE NO BRASIL .....	31
2.5 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA .....	36
2.6 ASSISTENCIA FARMACÊUTICA NO PARANÁ .....	37
2.7 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS .....	39
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>40</b>
3.1 OBJETIVO GERAL .....	40
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	40
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>41</b>
4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO .....	41
4.2 VARIÁVEIS .....	41
4.3 ANÁLISE DOS DADOS .....	41
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	42
4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS .....	44
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>45</b>
5.1 PERFIL DOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE .....	45
5.2 HISTÓRICO PCDT ARTRITE REUMATOIDE.....	46
5.3 PREVALÊNCIA DA ARTRITE REUMATOIDE NO COMPONENTE ESPECIALIZADO NO ESTADO DO PARANÁ.....	48
5.4 PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS.....	51
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>55</b>
<b>7 CONCLUSÃO .....</b>	<b>63</b>
<b>REFERÊNCIA .....</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO 1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA.....</b>	<b>76</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune, crônica e inflamatória, com manifestações articulares e sistêmicas, caracterizada principalmente pela presença de sinovite crônica, simétrica e erosiva, dor, rigidez, inflamação e diminuição da mobilidade, resultando em deformidade das articulações, redução da capacidade de trabalho e consequentemente perda da qualidade de vida do paciente (MOTA et al., 2013a).

Embora a etiologia da doença seja desconhecida, estudos estimam que de 0,5 a 1% da população seja afetada pela AR, sendo a mais prevalente das doenças reumáticas no mundo. Os números de prevalência da AR variam entre regiões e populações geográficas, no Brasil, são poucos os estudos que indicam uma prevalência da AR em adultos, variando de 0,2% a 1% (MARQUES NETO et al., 1993; SENNA et al., 2004). As mulheres são acometidas de duas a três vezes mais que os homens (SMOLEN, 2018), e alguns estudos apresentam taxas ainda maiores de prevalência entre as mulheres (MASSARDO, et al. 2012). É uma doença de patogênese multifatorial, na qual vários fatores intrínsecos, genéticos e imunológicos, bem como extrínsecos, ambientais e comportamentais, estão envolvidos no seu desenvolvimento (CROIA et al., 2019).

A fase inicial da doença é muito importante, de modo que o diagnóstico precoce reduz o risco de evolução com inflamação persistente e dano articular progressivo. À medida que a doença avança, ocorrem danos irreversíveis aos tecidos, com a destruição de ossos e cartilagens, levando a deformidades que podem envolver todas as articulações do corpo (ALETAKHA e SMOLEN, 2018).

Uma vez diagnosticada a AR, o início imediato do tratamento é extremamente importante para a redução da atividade da doença. O tratamento da AR é composto por medidas farmacológicas e não farmacológicas, com os objetivos de minimizar a atividade da doença, diminuir o risco de lesões irreversíveis, aliviar a dor, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

O principal tratamento para AR é a abordagem de medidas farmacológicas que foi consolidada no início dos anos 2000. Na terapia, as classes de medicamentos utilizadas compreendem os anti-inflamatórios não esteroides, os glicocorticoides, os imunossupressores, os medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos (MMCDs) e biológicos (MMCDb); sendo ainda indicado a utilização

de combinações de fármacos aos pacientes que não responderam ao tratamento com monoterapia (BRASIL, 2019). O MMCDs, metotrexato, é considerado o padrão ouro para início do tratamento, porém outras terapias foram desenvolvidas e aprovadas, como os MMCD biológicos com alvo específico. Com os avanços farmacológicos foi possível reduzir a progressão da doença e danos articulares por meio do alcance de bons resultados clínicos (KALKAN et al., 2015; SMOLEN et al., 2016).

No Brasil a AR tem seu diagnóstico e esquema terapêutico preconizado por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS); os medicamentos utilizados no tratamento da doença estão disponíveis na rede pública de saúde através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) (BRASIL, 2013a).

Em um modelo assistencial voltado quase que exclusivamente para medidas farmacológicas, o estudo de prevalência de doenças crônicas, o estudo de utilização de medicamentos e o manejo do uso racional de medicamentos se tornam essenciais para efetividade e segurança da terapia.

## 1.1 JUSTIFICATIVA

Os estudos de utilização de medicamentos são importantes para o desenho de novas políticas públicas quanto aos padrões de prescrição, o uso racional de medicamentos e a avaliação das tecnologias em saúde implantadas. O estudo do perfil de utilização de medicamentos para AR no estado do Paraná, além de descrever o perfil histórico das prescrições e do tratamento no estado, possibilita o desenvolvimento de novas estratégias para o monitoramento quanto à efetividade e a segurança e a implantação de medidas que assegurem o uso racional dos medicamentos.



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ARTRITE REUMATOIDE

A AR é uma doença de origem autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por comprometimento da membrana sinovial periférica e por diversas manifestações extra-articulares, podendo ocasionar destruição óssea e cartilaginosa. Trata-se de uma sinovite persistente e simétrica das articulações das mãos, punhos, pés e joelhos (MOTA et al., 2012; BRASIL, 2019; LEE e WEINBLATT, 2001; MOTA et al, 2013a).

Os processos inflamatórios atingem primeiramente a membrana sinovial, a qual uma vez inflamada, pode levar a erosões da cartilagem e osso, e provocar dor, inchaço, vermelhidão, sendo que em vários casos chega a causar deformidade da articulação (CREEMERS e VAN DE PUTTE, 2004). A AR é uma doença que possui impacto social, pois interfere diretamente na capacidade física, na produtividade do trabalho e na qualidade de vida dos pacientes (BONGARTZ et al., 2010).

A incidência anual da AR é de aproximadamente 40 casos por 100.000 habitantes em todo o mundo (KOURILOVITCH et al., 2014). Estudos apresentam uma incidência entre 20 e 50 casos por 100.000 nos países da América do Norte e no Norte da Europa (CARMONA et al., 2010; MINICHIELLO et al., 2016). Na Coreia esta incidência foi observada entre 25 e 45 casos por 100.000 (WON et al. 2018; SUNG et al., 2013). Em 2010, a doença afetava aproximadamente 0,24% da população adulta mundial (CROSS et al., 2014).

Dados epidemiológicos mostram que a prevalência da doença se comporta de maneira não uniforme, variando entre regiões geográficas e etnias. Na América Latina os dados de prevalência encontram-se entre 0,4 e 1,6% (VARGAS e CARDIEL, 2015), na Europa e na América do Norte, a taxa observada é de 0,5 a 1,0% (MINICHIELLO et al., 2016), nos países do Sul da Europa foram relatadas taxas que variam de 0,31% a 0,38% (MARINOVIĆ et al., 2016). Há ainda valores para Europa Ocidental (0,35%), Caribe (0,34%), Sudeste Asiático (0,10%), Oceania (0,14%) e África Subsaariana Ocidental (0,14%) (SAFIRI et al., 2019).

Na distribuição por sexo, há um predomínio maior da doença em pacientes do sexo feminino, atingindo proporções de duas a três mulheres para cada homem (ROBERTS et al., 2015; CROSS et al., 2014; GIBOFSKY, 2014; ALETAHA e

SMOLEN, 2018), MASSARDO, et al. 2012, observaram uma prevalência de seis mulheres para cada homem com a doença. A razão para o maior acometimento da população feminina ainda não é totalmente conhecida; há possibilidade de fatores genéticos associados ao cromossomo X estarem envolvidos na suscetibilidade à AR (EYRE et al., 2012), e acredita-se também que há maior atividade do estrogênio sobre o sistema imunológico, e que receptores expressos em células sinoviais e linfócitos T de memória, são relacionados ao polimorfismo e ao desenvolvimento da AR (SCHUR, 2011b).

Observa-se que com a elevada taxa de envelhecimento da população mundial e uma redução na mortalidade, em países de baixa e média renda, o número de pessoas vivendo com AR irá aumentar consideravelmente nas próximas décadas (CROSS et al., 2014). A prevalência da AR tem apresentado variações com a idade entre homens e mulheres, de modo que essas taxas veem aumentando consistentemente ao longo dos estudos (HUNTER et al., 2017).

Os pacientes com AR têm cerca de 50% de aumento no risco de mortalidade prematura, e sua expectativa de vida é reduzida em 3 a 10 anos em relação à população saudável para esta doença (MYASOEDOVA et al., 2010). Em geral, o risco de óbito da AR em adultos é de 3,6% (1 em 28) para as mulheres e 1,7% (1 em 59) para os homens (KOURILOVITCH et al., 2014). WON et al., 2018 em seu estudo na Coreia observaram que a incidência da doença aumentou com a idade, de 7,0 por 100.000 habitantes para pacientes de 19 a 29 anos e para 75,5 por 100.000 habitantes para pacientes de 60 a 69 anos.

Etiologicamente a AR ainda é pouco compreendida, múltiplos fatores estão envolvidos na susceptibilidade e fisiopatologia da doença, entre eles, fatores genéticos, ambientais, estímulos infecciosos e fatores imunológicos. Em geral, quando indivíduos com risco genético aumentado são expostos a fatores ambientais ou mudanças no estilo de vida, ocorrem alterações no sistema imunológico e a quebra da autotolerância, levando à manifestação da doença (SPARKS e COSTENBADER, 2014).

### 2.1.1 Fatores genéticos

Estima-se que 60% dos casos de AR tenham influência hereditária (CASTRO-SANTOS e DÍAZ-PENÃ, 2015), sendo que as varreduras de genoma

identificaram várias regiões ligadas à doença. Estudos mostram que os genes potencialmente associados à suscetibilidade à AR são especialmente genes do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), divididos em classe I (HLA-A, B, C), classe II (HLA-DR, DP, DQ) e sub-regiões de classe III, sendo o principal fator genético identificado o Antígeno Leucocitário Humano (HLA) (USNAYO et al. 2011). É reconhecido que o HLA-DR, especialmente o *locus* HLA-DRB1, está fortemente associado na contribuição genética para o risco de desenvolvimento da doença, codificando as moléculas de replicação de antígeno do MHC de classe II que podem acomodar uma ampla gama de ligantes peptídicos para AR (HAN et al., 2014; CROIA et al., 2019).

A maioria dos alelos HLA-DRB1 associados à AR partilham sequências de aminoácidos similares na posição 70-74 na cadeia HLA-DR, denominada epítopo compartilhado (CROIA et al., 2019). Estudos da organização regional genômica e outros mostram que esse epítopo ocorre em diferentes populações estudadas, conferindo risco maior para a doença e estando associado com formas clínicas mais graves caracterizadas por início precoce e rápida progressão radiográfica da doença (BÉRTOLO et al., 2001; CONIGLIARO et al., 2016).

Outros genes SNPs (polimorfismo único de nucleotídeo) não-HLA foram relacionados ao desenvolvimento da AR, um total de 101 loci de risco foram observados, a maioria está apenas modestamente associada (OKADA et al., 2014). Encontra-se fortemente associados ao desenvolvimento da AR os genes PTPN22 (proteína tirosina fosfatase não receptora tipo 22) que atuam na resposta imune (EYRE et al., 2012; CARMONA e MARTÍN, 2018) e o STAT 4 (transdutor de sinal e ativador da transcrição quatro) (ELSHAZLI e SETTIN, 2015). Além disso, polimorfismos nas regiões promotoras dos genes que codificam as citocinas e modulam a expressão de diversas substâncias também afetam a suscetibilidade à doença, um exemplo são os fatores associados ao receptor de TNF (fator de necrose tumoral) que foram mostrados como transdutores de sinal para uma ampla variedade de receptores envolvidos na inflamação sinovial, na destruição da cartilagem e dos ossos (CROIA et al., 2019).

Embora os *locus* HLA e SNPs não-HLA sejam bem reconhecidos por estarem envolvidos na AR, eles não conseguem explicar sozinhos a suscetibilidade à doença de cada paciente. Uma contribuição fundamental na compreensão dos mecanismos de modulação gênica vem dos estudos epigenéticos (GLANT et al.,

2014). Entre os mecanismos epigenéticos distintos, um interesse crescente foi recentemente dado às possíveis contribuições da metilação do DNA, dos padrões de modificação de histona, da citrulinização e metilação e da expressão de microRNAs, que contribuem para patogênese da AR com remodelação tecidual, alterações na expressão gênica de células sinoviais, e ainda amplificação e perpetuação da inflamação e remodelação da sinóvia (DOODY et al., 2017; KLEIN e GAY, 2015).

### 2.1.2 Fatores ambientais

Variações fenotípicas e de incidência populacional apontam para fatores ambientais que contribuem para o surgimento da doença. O tabagismo tem sido apontado como um dos fatores de risco extrínsecos mais importantes identificado como desencadeador de manifestações da AR (CROIA et al., 2019).

O hábito de fumar aumenta a susceptibilidade à doença de forma gradativa, dobrando o risco de AR após 20 anos de consumo do cigarro em ambos os sexos (SVENDSEN et al., 2017; KLARESKOG et al., 2010; KLARESKOG et al., 2007). SUGIYAMA et al., 2009 apontaram que o risco de desenvolver AR foi aproximadamente duas vezes maior para fumantes do que para não fumantes e para as mulheres fumantes, o risco foi aproximadamente 1,3 vezes maior. O tabagismo desempenha um papel duplo na patogênese da AR, induzindo a produção de autoanticorpos e propagando a inflamação das articulações (SPARKS et al., 2016).

Outros fatores também foram associados ao desenvolvimento da AR. A inalação de pó de sílica, que pode ocorrer em indivíduos que trabalham com a indústria têxtil, bem como fábricas de granito que também estiveram relacionadas ao aumento de doenças autoimunes sistêmicas. Estudos demonstraram consistentemente uma associação entre a exposição à sílica ocupacional/poeira e AR, e em particular AR com ACPA (anticorpos anti-citrulinados) positivo (STOLT et al., 2005; KLOCKARS et al., 1987).

Fatores ambientais que afetam preferencialmente a mucosa também parecem desempenhar um papel importante na patogênese precoce da doença (DISSICK et al., 2010) em particular, da AR soropositiva (MIKULS et al., 2014). Há estudos que demonstram que as infecções, assim como a inflamação da mucosa (cavidade oral, pulmão, intestino), desempenhem um papel importante (DEANE et

al., 2017). Essa inflamação da mucosa pode facilitar a propagação local e sistêmica da autoimunidade através de mecanismos que podem incluir mimetismo molecular ou facilitação do desenvolvimento de autoimunidade direta a tecidos autólogos (DEMORUELLE et al., 2014).

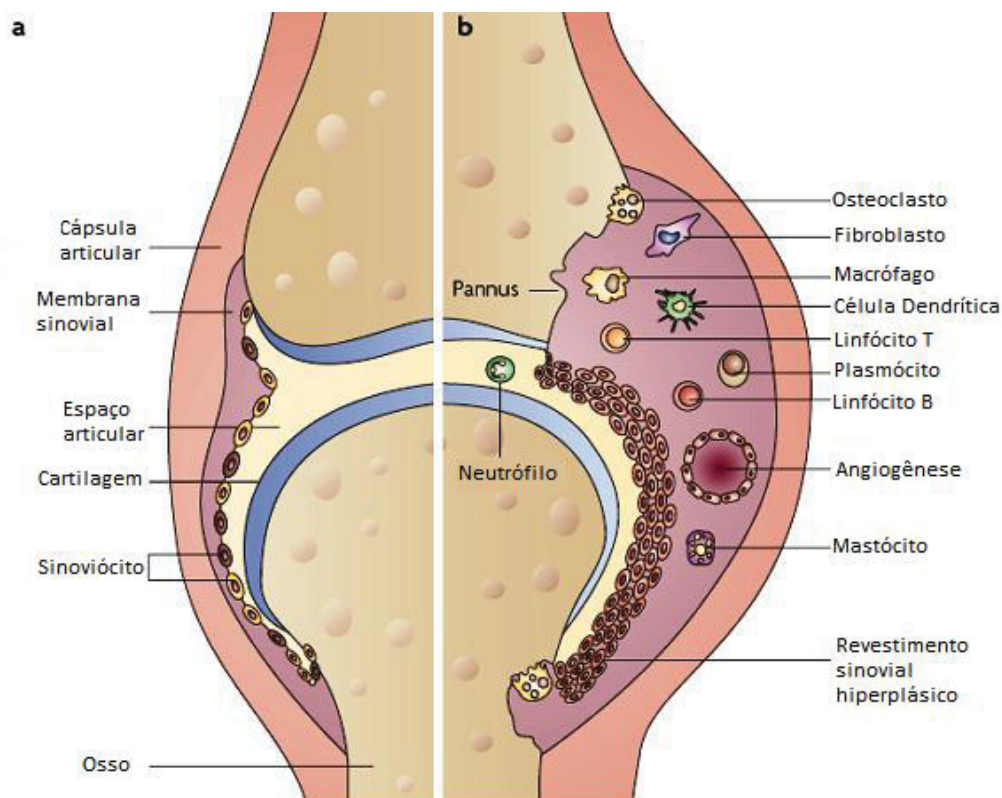
Vários micro-organismos específicos foram considerados como parte da patogênese da AR. Em relação à inflamação periodontal estudos identificaram *Porphyromonas gingivalis* (DEMORUELLE et al., 2014; KHARLAMOVA et al., 2016), as espécies *Anaeroglobus* e *Prevotella* foram encontradas em pacientes com AR precoce pré-MMCD (SCHER et al., 2012) *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (SMOLEN et al., 2018) demonstrou induzir a citrulinação em neutrófilos humanos, criando potencialmente autoantígenos que podem ser alvo na doença (DEMORUELLE et al., 2014). A exposição a antígenos bacterianos em outros locais do corpo, como os pulmões (WILLIS et al., 2013) ou intestino (YEOH et al., 2013), também pode contribuir como fator desencadeante da AR (DEMORUELLE et al., 2014).

### 2.1.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia da AR é relacionada com uma resposta inflamatória inespecífica caracterizada pelo aumento da celularidade na articulação sinovial, produção de citocinas pró-inflamatórias, a neovascularização e a infiltração por células imunes compostas por células T, células B, macrófagos e células dendríticas na membrana sinovial (ROBERTS et al., 2015; MCINNES et al., 2011; CHEMIN et al., 2019) (FIGURA 1).



FIGURA 1 – FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE



FONTE: <http://www.reumart.com.br/artrite-reumatoide.html>. Acessado em: 19/11/2019. LEGENDA: a - Articulação saudável, b - Articulação com processo inflamatório.

A expansão de células sinoviais conduz a uma camada de revestimento sinovial hiperplásica que é denominada de “pannus” (ALETAHA e SMOLEN, 2018). Os sinoviócitos do tipo fibroblasto presentes na camada da sinóvia proliferam e contribuem para o dano tecidual (OSPELT, 2017). Esta camada invade o osso periarticular na junção cartilagem-osso e gera erosões ósseas e degradação da cartilagem (ALETAHA e SMOLEN, 2018).

O ponto inicial da doença é antígeno-dependente da ativação de linfócitos T por antígenos imunogeneticamente suscetíveis, carregados pelas células apresentadoras de antígeno, como macrófagos, células dendríticas e linfócitos B ativados (SCHUR, 2011b). A resposta imunológica é seguida pela proliferação clonal dos linfócitos T inespecíficos e estimulação da síntese de mediadores inflamatórios (MATEEN et al., 2016).

Após iniciada a ação do sistema imune, antígenos próprios também são reconhecidos e as células T de memória são enriquecidas nas articulações afetadas dos pacientes (THOMAS et al., 1992), contribuindo para uma maior resposta em

criação de auto anticorpos (DERKSEN et al., 2017). Muitos destes podem ser detectados no soro de pacientes com AR, os mais comuns são o fator reumatoide (FR) e anticorpos anti proteína citrulinada (MATEEN et al., 2016; NASS et al., 2017). Também foram identificados anticorpos contra outras proteínas modificadas pós-tradução, sendo, proteínas carbamiladas (SHI et al., 2011) e acetiladas (JUAREZ et al., 2016).

Ao longo dos processos imunológicos acontece uma vasta produção de mediadores químicos, as citocinas, que são responsáveis pela atração leucocitária para o local da inflamação e pela otimização do processo de resposta do sistema imunológico (CAMPOS et al., 2016). Muitas vias de sinalização e moduladores estão envolvidos na fisiopatologia da AR. As citocinas estão implicadas em cada fase da patogênese da doença, promovendo a autoimunidade, mantendo a sinovite inflamatória crônica e dirigindo a destruição do tecido articular adjacente (MCINNIS, 2007). Os linfócitos T produzem uma série de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina 2 (IL-2), interleucina 17 (IL-17) e interferon  $\gamma$ , enquanto os monócitos ativados produzem outras citocinas, como interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) (PAULA e ALVES, 2014).

O TNF $\alpha$  ocupa destaque na AR, sendo produzido principalmente por macrófagos ativados, e atuando por meio da ativação dos osteoclastos. Além disso, a liberação de outras citocinas pró inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, IL -8 e metaloproteinases no tecido sinovial proliferado, diminui a síntese de proteoglicanos pelos condrócitos e promove a diferenciação de monócitos em osteoclastos (MATEEN et al., 2016).

A AR envolve múltiplas articulações de forma bilateral, de modo que caracteristicamente o paciente apresenta dor e inchaço nas articulações das mãos e pés. O inchaço ocorre principalmente nos punhos e nas articulações dos dedos, que é acompanhado pela rigidez articular matinal (cerca de 30 minutos) e amplitude limitada de movimento (GULATI et al., 2018). Se a doença não for tratada corretamente, manifestações extra-articulares podem aparecer, sendo as mais frequentes os nódulos reumatoides (ALETAHA e SMOLEN, 2018), mas pode também ocorrer aterosclerose, uveíte e pericardite reumatoide e vasculite, osteoporose, anemia, fadiga e depressão (HOCHBERG et al., 2008).

## 2.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de pacientes com AR deve ser feito considerando-se o tempo de evolução da doença, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas inflamatórias e as alterações compatíveis em exames de imagem (MOTA et al., 2013b). A identificação da doença em seu estágio inicial, o encaminhamento para o diagnóstico e o tratamento são importantes para um melhor resultado terapêutico e prognóstico do paciente. Nos primeiros 12 meses de manifestação da doença, período chamado de janela terapêutica, a intervenção farmacológica rápida pode resultar em melhora clínica e remissão da doença (MOTA et al., 2012).

O Colégio Americano de Reumatologia (ACR) e a Liga Europeia contra o Reumatismo (EULAR) publicaram em 2010 (ALETAKHA et al., 2010) os critérios classificatórios para AR tendo como população-alvo pacientes com ao menos uma articulação edemaciada e pacientes com sinovite que não pode ser explicada por outras doenças reumáticas.

Nos critérios ACR são necessários quatro dos sete critérios abaixo para classificar um paciente como tendo AR, sendo que os quatro primeiros devem estar presentes em pacientes com história de pelo menos seis semanas de evolução:

- Rigidez matinal (nas articulações, com pelo menos 1 hora de duração);
- Artrite de 3 ou mais das seguintes áreas: articulações interfalangeanas proximais, articulações meta-carpofalangeanas, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e articulações metatarsofalangeanas;
- Artrite de mãos (punhos, articulações meta-carpofalangeanas ou interfalangeanas proximais);
- Artrite simétrica (mesma área em ambos os lados do corpo);
- Nódulo reumatoide (presença de 1 ou mais nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou regiões periarticulares);
- FR (presente em qualquer título);
- Alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos).

Os critérios incluem ainda variáveis clínicas e sorológicas e uma pontuação de  $\geq 6$  é necessária para classificação como artrite reumatoide definitiva, segundo QUADRO 1.

QUADRO 1 - CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO DA ARTRITE REUMATOIDE

Acometimento articular (0-5 pontos)	
Esta variável se refere a qualquer articulação edemaciada ou dolorosa (excluindo as articulações interfalangeanas distais das mãos e pés, as primeiras carpometacarpianas e as primeiras metatarsofalangeanas) ao exame físico. Evidência adicional por ressonância magnética ou ultrassonografia pode ser usada para identificar outras articulações.	
1 grande articulação (ombro, cotovelo, quadril, joelho ou tornozelo)	0
2 – 10 grandes articulações	1
1 – 3 pequenas articulações (articulação metacarpofalangeana, articulação interfalangeana proximal, segunda a quinta articulação metatarsofalangeana, articulação interfalângica do primeiro quirodáctilo e punho)	2
4 – 10 pequenas articulações	3
>10 articulações (com pelo menos 1 pequena articulação <sup>a</sup> )	5
Sorologia <sup>b</sup> (0-3 pontos)	
FR negativo <sup>c</sup> e ACPA negativo	0
FR positivo-baixo <sup>d</sup> ou ACPA positivo-baixo	2
FR positivo-alto <sup>e</sup> ou ACPA positivo-alto	3
Provas de fase aguda <sup>f</sup> (0-1 ponto)	
PCR normal e VHS normal	0
PCR anormal ou VHS anormal	1
Duração dos sintomas (0-1 ponto)	
Essa variável refere-se ao autorrelato do paciente sobre a duração máxima dos sinais e sintomas de qualquer articulação que esteja clinicamente envolvida no momento da avaliação.	
< 6 semanas	0
$\geq 6$ semanas	1

Fonte: ALETAHA et al. (2010).

LEGENDA: <sup>a</sup> Outras pequenas articulações incluem a articulação temporomandibular, a articulação esternoclavicular, a articulação acromioclavicular e outras, conforme razoavelmente esperado na AR. <sup>b</sup> Se os resultados dos ensaios de RF estiverem apenas disponíveis qualitativamente, um resultado positivo deve ser classificado como positivo-baixo. <sup>c</sup> Negativo refere-se a valores menores ou iguais ao limite superior normal (LSN) para o método do laboratório. <sup>d</sup> > 1 a 3 vezes o LSN. <sup>e</sup> > 3 vezes o LSN. <sup>f</sup> Determinada pelos padrões laboratoriais locais. FR: fator reumatoide, ACPA: anticorpos anti-citrulinado, PCR: proteína C reativa, VHS: velocidade de hemossedimentação.

Outros exames podem ser realizados de forma complementar ao diagnóstico. A determinação do FR é amplamente utilizada no diagnóstico da AR, ademais, outros marcadores sorológicos também podem ser pesquisados. Os ACPA possuem elevada especificidade e sensibilidade, o que torna a sua determinação uma ferramenta de grande utilidade para o diagnóstico da AR (KUROWSKA et al., 2017).

O ACR recomenda que algumas medidas de acompanhamento da doença sejam avaliadas e abordadas ao longo do curso da AR, são elas: Índice de Atividade Clínica da Doença, Escore de Atividade da Doença com 28-articulações, taxa de hemossedimentação (VHS), taxa de proteína C reativa (PCR), Escala de Atividade do Paciente (PAS), Avaliação de Rotina de Dados do Paciente com três medidas e Simplificado Índice de Atividade de Doença. Esses marcadores são reflexos precisos da atividade da doença; uma vez que são sensíveis a mudanças, discriminam entre estados de atividade de doença baixa, moderada e alta, apresentam critérios de remissão e são viáveis para realizar em ambientes clínicos (ANDERSON et al., 2012).

No Brasil, o acompanhamento da AR segue as recomendações do PCDT 2019 baseado nos critérios ACR, que preconiza a avaliação de achados clínicos e exames complementares, a avaliação por meio de marcadores de atividade inflamatória (VHS e PCR), a avaliação de radiografia simples, ultrassonografia e ressonância magnética e o monitoramento do índice combinado de atividade de doença (ICAD) e ainda por instrumentos de medida da capacidade funcional, tal como o *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) (BRASIL, 2019).



## 2.3 TRATAMENTO

O plano de tratamento da AR é amplo e dinâmico, e os pacientes devem alinhar ao tratamento farmacológico formas de tratamento não farmacológico, que visam melhorar a qualidade de vida (MOTA et al., 2013a; VLIET VLIELAND e VAN DEN ENDE, 2011). Os objetivos da terapia englobam a remissão da doença, redução da dor, prevenir ou controlar a lesão articular, prevenir a perda de função motora, redução da morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida do paciente (MOTA et al., 2013a).

O tratamento não farmacológico da AR envolve os profissionais de fisioterapia, terapia ocupacional e educação física, que orientam as técnicas e adaptações específicas para o paciente com AR. São indicados muitas vezes frequência regular de exercícios de baixo impacto, técnicas de relaxamento muscular e adaptação para a realização das atividades sem desgaste das articulações. O acompanhamento psicológico também pode e deve ser incluído no tratamento não farmacológico da AR, bem como a acupuntura, e apoio de outros profissionais de saúde (COMBE et al., 2017).

As novas diretrizes de tratamento tem beneficiado milhares de pacientes em todo o mundo através da implementação de programas para o reconhecimento precoce da doença, redefinição de critérios de classificação, melhores projetos de protocolos para o estudo da eficácia e segurança de biológicos e drogas modificadoras do curso da doença e o aumento contínuo do número de agentes direcionados a novos alvos (VARGAS e CARDIEL, 2015).

Nas últimas décadas o tratamento da AR evoluiu de forma considerável, seguindo o avanço no conhecimento de mecanismos fisiopatológicos da doença, a ampliação das classes terapêuticas e a implantação de novas estratégias de tratamento e acompanhamento dos pacientes (PISETSKY, 2017). No tratamento farmacológico da AR os fármacos utilizados se dividem em cinco categorias, conforme apresentado no QUADRO 2.

QUADRO 2 - TRATAMENTO FARMACOLÓGICO PARA ARTRITE REUMATOIDE

AINES	Glicocorticoides	MMCD sintéticos	MMCD biológico	Imunossupressores
Ibuprofeno	Prednisona	Metotrexato	Adalimumabe	Ciclosporina
		Sulfassalazina	Certolizumabe pegol	
	Prednisolona	Leflunomida	Etanercepte	Ciclofosfamida
		Hidroxicloquina	Infliximabe	
Naproxeno	Metilprednisolona	Cloroquina	Golimumabe	
		Tofacitinibe	Abatacepte	Azatioprina
			Rituximabe	
			Tocilizumabe	

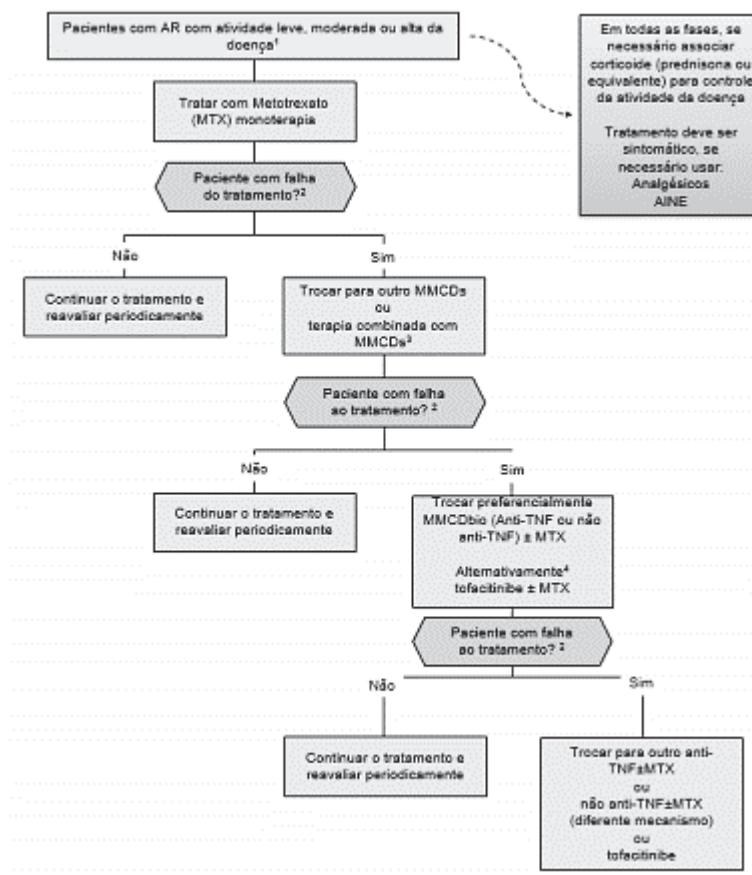
FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: AINES: anti-inflamatórios não esteroidais, MMCD: medicamento modificador do curso da doença.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Reumatologia e o PCDT 2019 publicado pelo MS preconizam uma estratégia terapêutica para o tratamento da AR visando alcançar a remissão, ou a baixa atividade da doença, avaliada por índices compostos de atividade da doença (BRASIL, 2019). A FIGURA 2 apresenta o fluxograma do tratamento.

Para o controle da dor e da inflamação são indicados anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) associados ou não aos glicocorticoides. O AINE deve ser escolhido considerando os fatores de risco e efeitos adversos para cada paciente. O uso prolongado de glicocorticoides deve ser acompanhado de avaliações periódicas para ocorrência de osteoporose e é recomendada a suplementação de cálcio e vitamina D (MOTA et al., 2013).

FIGURA 2 – FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO PARA ARTRITE REUMATOIDE



Fonte: BRASIL (2019).

LEGENDA: AR: artrite reumatoide; AINE: anti-inflamatórios não esteroidais; MMCDs: medicamento modificador do curso da doença sintético; MMCDbio: medicamento modificador do curso da doença biológico; MTX: metotrexato; TNF: fator de necrose tumoral.

O acompanhamento do paciente com AR necessita da assistência de uma equipe multidisciplinar, que ofereça educação em saúde para paciente e seus familiares, e ainda de uma avaliação contínua, para acompanhar os resultados no andamento do tratamento e realizar intervenções quando necessárias (ALMEIDA et al., 2015).

## 2.4 PROTOCOLO CLÍNICO DA ARTRITE REUMATOIDE NO BRASIL

A farmacoterapia disponível para a AR teve importante evolução nas últimas décadas. No final da década de 1990, o infliximabe foi aprovado nos Estados Unidos da América (EUA) como o primeiro medicamento MMCD biológico. Em 1998 o

metotrexato teve registro aprovado também nos EUA para tratamento da AR. Na década de 2000, outros MMCD biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol e golimumabe) foram aprovados mundialmente, ampliando as alternativas terapêuticas para pacientes sem resposta ou com restrição ao uso de metotrexato e outros MMCD sintéticos (UPCHURCH e KAY, 2012).

No Brasil, para o atendimento e tratamento farmacológico pelo Sistema Único de Saúde (SUS) das doenças crônicas foram criados pelo Ministério da Saúde (MS) os Protocolos clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes abordam as recomendações aos profissionais, aos serviços de saúde e aos pacientes, sobre critérios para o diagnóstico da doença ou agravo à saúde e o acompanhamento terapêutico, dirigidas para determinada situação clínica crônica (BRASIL, 2013d).

Os PCDT existentes foram elaborados através de revisão sistemática, buscando uma articulação do que se tem disponível em nível de conhecimentos mundiais sobre determinada doença. Foram padronizados de uma forma segura e consciente, a partir do conhecimento científico, para garantir o acesso por parte dos profissionais ao conhecimento mais moderno e mais eficaz nas condutas terapêuticas (BRASIL, 2015).

Conforme as diretrizes brasileiras (BRASIL, 2019) o tratamento da AR é escalonado, sendo que a primeira linha de escolha é o metotrexato, preferencialmente em monoterapia. No caso de contraindicação sulfassalazina ou leflunomida podem ser utilizadas como primeira opção e em casos leves e sem mal prognóstico a hidroxicloquina ou cloroquina podem ser considerados como a primeira linha. Se não houver sucesso na resposta clínica com a dose máxima tolerada de metotrexato, recomenda-se a troca por outro MMCD sintético em monoterapia ou o uso de combinações de MMCD sintéticos.

A segunda linha, de acordo com o PCDT (BRASIL, 2019), é utilizada para pacientes que realizaram tratamento, por um período mínimo de três meses, com pelo menos dois dos esquemas propostos na primeira linha de tratamento e que permaneceram com atividade da doença moderada a alta, avaliando dados do ICAD. Nestes casos preconiza-se o uso de MMCD biológico como primeira opção de troca terapêutica.

Por fim, a última linha de tratamento preconizada pelo MS está reservada para pacientes que não respondem ao tratamento biológico inicial ou que apresentam eventos adversos importantes. Nessa etapa, pode ser feita a troca de

um agente biológico por outro, recomendando-se um intervalo mínimo de três meses e máximo de seis meses para a troca do esquema terapêutico. Caso o paciente apresente falhas ao primeiro agente, deve-se utilizar outro agente de classe diferente. Se a falha terapêutica permanecer, recomenda-se nova troca ou substituição por tofacitinibe (BRASIL, 2019).

Na Europa, onde os MMCD biológicos estão presentes no mercado desde 1999, com o infliximabe, têm-se as Recomendações da Liga Europeia Contra o Reumatismo (EULAR), que trata das recomendações sobre diagnóstico e tratamento para AR. Em 2010, os MMCD biológicos foram restritos para uso apenas após um esquema com MMCD sintéticos em casos com doença ativa e mau prognóstico, ou após dois esquemas com MMCD sintéticos (SMOLEN et al., 2010).

Nas recomendações EULAR a terapia com MMCD sintético deve ser iniciada assim que o diagnóstico de AR for realizado. O tratamento tem como objetivo atingir remissão sustentada ou baixa atividade da doença em todos os pacientes. O metotrexato faz parte da primeira estratégia de tratamento, salvo em pacientes com contraindicação ou intolerância precoce, para os quais a leflunomida ou a sulfassalazina podem ser consideradas como primeira estratégia. Caso o objetivo do tratamento não seja alcançado com a primeira estratégia de MMCD sintéticos, na ausência de fatores prognósticos ruins, outros MMCD sintéticos devem ser considerados como segunda linha de tratamento (SMOLEN et al., 2020).

A terceira linha de tratamento deve ser a adição de um MMCD biológico ou um MMCD sintético direcionado (inibidores de Janus quinase [Jak] – tofacitinibe ou baricitinibe), sendo indicado o MMCD biológico primeiramente. Se um MMCD biológico ou MMCD sintético direcionado falhar, o tratamento com outro MMCD biológico ou MMCD sintético direcionado deve ser considerado; se a terapia inibidora de TNF falhar, os pacientes podem receber os pacientes podem receber um agente com outro mecanismo de ação ou um segundo inibidor de TNF (SMOLEN et al., 2020).

Quando o paciente estiver em remissão persistente da doença, uma redução cautelosa da dose do MMCD sintético pode ser considerada. O monitoramento deve ser frequente na doença ativa (a cada 1-3 meses); se não houver melhora no máximo em três meses após o início do tratamento ou se a meta não for atingida em seis meses, a terapia deve ser ajustada (SMOLEN et al., 2020).

Nos EUA, o colégio americano, em protocolo de 2015, recomenda o uso de MMCD biológico se doença com atividade moderada a alta após um esquema de tratamento com os medicamentos MMCD sintéticos. Neste país, as indicações de novas tecnologias em protocolos de tratamento ocorrem baseadas em dados de estudos com foco no indivíduo e não na população, devido à ausência de serviço público de saúde (SINGH et al. 2016).

Na Ásia, as diretrizes para tratamento da AR são dirigidas pela Liga das Associações de Reumatologia da Ásia-Pacífico (APLAR) desde 1963. Em 2019 a última atualização trouxe recomendações bastante semelhantes às da Europa. Recomenda-se o início do tratamento com monoterapia com MMCD sintético, preferencialmente metotrexato, assim que o diagnóstico de AR for feito. Pacientes com intolerância podem receber leflunomida ou sulfassalazina como tratamento de primeira linha. Hidroxicloroquina, iguratimode, bucilamina, ciclosporina, ouro intramuscular ou tacrolimo também podem ser considerados, dependendo da disponibilidade (LAU et al., 2019).

As diretrizes da APLAR recomendam ainda que em pacientes com alta atividade da doença a terapia combinada com MMCD sintético deve ser considerada, com monitoramento rigoroso das toxicidades relacionadas à terapia. As terapias direcionadas, incluindo TNF $\alpha$ , inibidores não TNF $\alpha$  e JAK, podem ser prescritas para pacientes com atividade moderada ou alta da doença como terceira linha de tratamento, apesar do tratamento adequado com MMCD sintético, ou em pacientes com intolerância. A modificação da terapia direcionada deve ser realizada por falha em obter remissão ou baixa atividade da doença após seis meses. Em pacientes com AR estabelecida, a consideração de redução gradual ou descontinuação da terapia direcionada deve ser feita apenas quando a doença estiver em remissão por mais de 12 meses, especialmente se o paciente estiver recebendo MMCD sintético concomitante (LAU et al., 2019).

Na Inglaterra as diretrizes de saúde são publicadas e gerenciadas pelo Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (NICE). De acordo com este órgão, as recomendações para o tratamento de primeira linha incluem monoterapia convencional com MMCD sintético usando metotrexato oral, leflunomida ou sulfassalazina o mais rápido possível e idealmente dentro de três meses após o início dos sintomas persistentes, considerando a hidroxicloroquina como uma alternativa para tratamento de primeira linha apenas em quadros leves (NICE, 2019).

Quando a remissão ou baixa atividade da doença não for atingida, apesar do aumento da dose, recomenda-se iniciar MMCD sintéticos adicionais (metotrexato oral, leflunomida, sulfasalazina ou hidroxiclороquina) em combinação, em uma estratégia de intensificação os MMCD biológicos (adalimumabe, etanercepte, infliximabe, certolizumabe pegol, golimumabe, tocilizumabe e abatacepte) em combinação com metotrexato, são recomendados (NICE, 2019).

O tofacitinibe e o baracitinibe, com metotrexato, são recomendados como uma opção para o tratamento cuja doença respondeu inadequadamente à terapia intensiva com uma combinação de MMCD sintéticos convencionais, apenas se a doença é grave. Ambos podem ser usados como monoterapia em adultos que não podem tomar metotrexato por ser contraindicado ou por intolerância. O rituximabe em combinação com o metotrexato é recomendado como uma opção para o tratamento de adultos com a doença grave que tiveram uma resposta inadequada aos MMCD sintéticos e biológicos, incluindo pelo menos um inibidor do TNF (NICE, 2019).

A monoterapia com adalimumabe ou etanercepte é recomendada como opção de tratamento para adultos com doença grave que tiveram uma resposta inadequada ou têm intolerância a outros MMCD, incluindo pelo menos um inibidor de TNF, e que não podem receber terapia com rituximabe, possuem contraindicação ao metotrexato, ou quando o metotrexato é retirado devido a um evento adverso. O sarilumabe, com metotrexato, é recomendado como uma opção para o tratamento da AR ativa em adultos cuja doença respondeu inadequadamente ao rituximabe e pelo menos um MMCD biológico. O tocilizumabe em combinação com o metotrexato é recomendado como uma opção para o tratamento da AR em adultos se a doença respondeu inadequadamente a um ou mais tratamentos inibidores de TNF e ao rituximabe (NICE, 2019).

Com o passar dos anos, as recomendações foram se tornando mais restritivas e diretivas para o uso dos MMCD biológicos, considerando o custo para os sistemas de saúde, e indicando a população que mais se beneficiaria do uso precoce dos mesmos – aqueles com alta atividade da doença e mau prognóstico. De forma racional atualmente as diretrizes iniciam o tratamento com o medicamento de menor custo (levando em consideração os custos de administração, a dose necessária e o preço do produto por dose) sem perder a eficiência e segurança do tratamento, podendo ser necessário variar para algumas pessoas devido a



diferenças no modo de administração e programa de tratamento ou reações adversas.

## 2.5 ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

A Organização Mundial da Saúde (OMS), em 1985, definiu o conceito de promoção de uso racional de medicamentos como a situação em que “os pacientes recebam medicamentos adequados às suas necessidades clínicas, em doses que atendam às suas necessidades individuais, por um período de tempo adequado e ao menor custo para eles e sua comunidade” (WHO, 1986).

No Brasil, a assistência farmacêutica através do Sistema Único de Saúde e de políticas públicas é encarregada de ofertar serviço assistencial de saúde e permitir o acesso a medicamentos eficazes, seguros e de qualidade à população, promovendo, desta forma, o uso racional de medicamentos (BRASIL, 2004).

Diante da inviabilidade da aquisição e distribuição de todas as apresentações de medicamentos, o SUS selecionou uma relação de medicamentos com o intuito de atender a necessidade da população e promover o uso racional dos medicamentos. A Relação Nacional de Medicamentos essenciais (RENAME), um documento de referência nacional que orienta a Política Nacional de Medicamentos e da Política de Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2012).

A regulamentação do financiamento e transferências dos recursos federais para as ações dos serviços de saúde se dá pela Portaria GM/MS nº204, de 29 de janeiro 2007, de modo que o financiamento ocorre em forma de blocos composto por três componentes, Componente Básico da Assistência Farmacêutica; Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica e Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2007).

O acesso aos fármacos do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) se dá por meio das Unidades Básicas de Saúde dos municípios. O CBAF é financiado por três esferas de gestão e gerenciado pela esfera municipal, a aquisição dos medicamentos ocorre no âmbito da atenção básica em saúde, baseando-se em valores per capita. Existem ainda recursos específicos destinados a outros fármacos e insumos, como os contraceptivos e insumos do Programa da Saúde da Mulher, como também a Insulina Humana NPH e Insulina Humana Regular (BRASIL, 2013b)



O Componente Estratégico é destinado a garantir o acesso igualitário a medicamentos e insumos farmacêuticos, para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de doenças e agravos endêmicos que atinge populações vulneráveis atendidas nos programas de estratégicos do SUS. O CESAFA oferece medicamentos para a população acometida por hanseníase, cólera, malária, tuberculose, meningite, leishmaniose, doença de chagas, esquistossomose e outras doenças endêmicas. Há também a distribuição de fármacos para doenças hematológicas, deficiências nutricionais, antirretrovirais do programa DST/AIDS, tabagismo, vacinas e imunobiológicos. Os medicamentos e insumos são financiados e adquiridos pelo Ministério da Saúde, distribuídos para os estados e Distrito Federal (BRASIL, 2007).

O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) é regulamentado através da Portaria GM/MS nº 1996 de 11 de setembro de 2013., é uma estratégia que busca a integralidade do tratamento medicamentoso de doenças crônicas e degenerativas, em que as linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicados e atualizados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos disponíveis no CEAF são divididos em grupos, tendo responsabilidades e características diferentes, e o financiamento é devido de ambos os poderes, União, Estados e Municípios (BRASIL, 2013c).

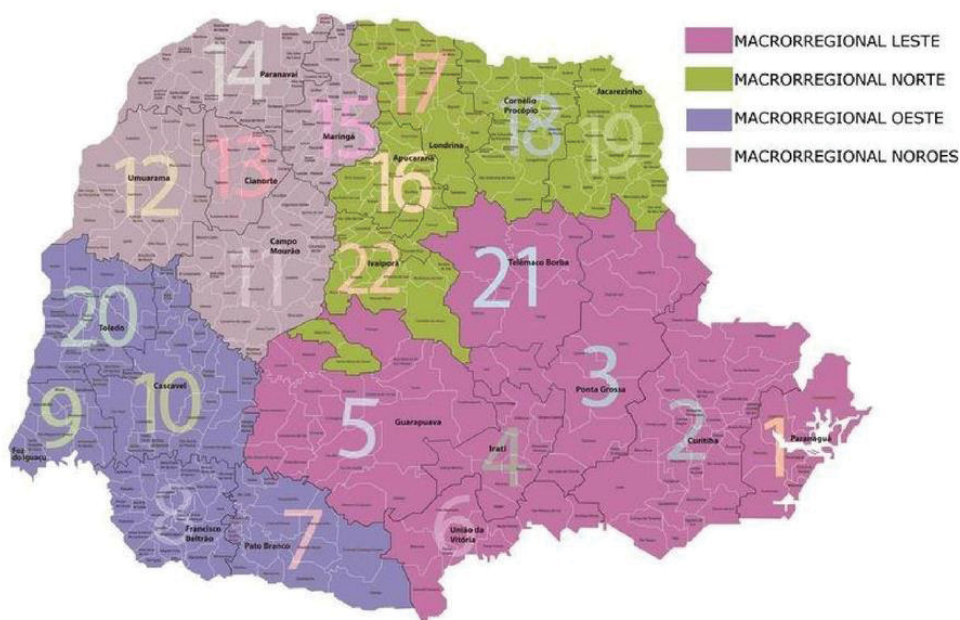
## 2.6 ASSISTENCIA FARMACÊUTICA NO PARANÁ

A Secretaria de Estado de Saúde do Paraná (SESA-PR) atende a Política Nacional de Medicamentos através dos medicamentos padronizados nos Componentes da Assistência Farmacêutica e do Elenco Complementar. O Elenco Complementar de Medicamentos da SESA, é financiado com recursos do Estado, a fim de oferecer atendimento a doenças não contemplados em outras políticas nacionais. O elenco complementar contempla os programas Paraná Sem Dor, disponibilizando a população medicamentos específicos para o tratamento da dor; Fornecimento de análogos de insulinas para pacientes com Diabetes mellitus tipo 1 de difícil controle; e Programa especial para prevenção de infecções oportunistas em indivíduos portadoras de HIV/AIDS, que tem o objetivo da redução da morbimortalidade (PARANÁ, 2016).

De acordo com as políticas municipais, os serviços de saúde ofertados e o desenvolvimento regional de polos foi organizado um processo de regionalização da saúde no Paraná (PARANÁ, 2016).

Foram organizadas 22 regionais de saúde (Paranaguá, Curitiba, Ponta Grossa, Irati, Guarapuava, União da Vitória, Pato Branco, Francisco Beltrão, Foz do Iguaçu, Cascavel, Campo Mourão, Umuarama, Cianorte, Paranavaí, Maringá, Apucarana, Londrina, Cornélio Procopio, Jacarezinho, Toledo, Telêmaco Borba, Ivaiporã) que prestam serviços farmacêuticos de atenção básica, especializada e estratégica (FIGURA 3).

FIGURA 3 – MACRORREGIÕES E REGIONAIS DE SAÚDE DO ESTADO DO PARANÁ



Fonte: Secretaria de Estado de Saúde do Paraná (2015).

Foram organizadas 22 regionais de saúde (Paranaguá, Curitiba, Ponta Grossa, Irati, Guarapuava, União da Vitória, Pato Branco, Francisco Beltrão, Foz do Iguaçu, Cascavel, Campo Mourão, Umuarama, Cianorte, Paranavaí, Maringá, Apucarana, Londrina, Cornélio Procopio, Jacarezinho, Toledo, Telêmaco Borba, Ivaiporã) que prestam serviços farmacêuticos de atenção básica, especializada e estratégica (FIGURA 3) (PARANÁ, 2016).

## 2.7 ESTUDOS DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Os Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM) no Brasil nasceram de preocupações sanitárias buscando levar informações que possam ser usadas para avaliar a efetividade e a eficiência da utilização de medicamentos pela população e de medir o impacto da utilização. Na Assistência Farmacêutica, a farmacoepidemiologia utiliza principalmente métodos quantitativos de estudo, mas uma abordagem qualitativa pode cooperar no uso racional de medicamentos, possibilitando a geração de práticas profissionais mais eficazes (BISSON, 2016).

Em comunhão com a farmacovigilância e a farmacoeconomia, os EUM são uma estratégia para promoção do uso racional de medicamentos, uma vez que utilizam metodologia própria para conhecer a utilização dos medicamentos pela comunidade e pelos profissionais de saúde. Ademais fornecem informações em grande quantidade e variedade sobre os medicamentos, contemplando da qualidade da informação transmitida às tendências comparadas de consumo de diversos produtos, à qualidade dos medicamentos mais utilizados, à prevalência da prescrição médica, entre outros (CASTRO, 2000).

Foram elaborados métodos aplicáveis internacionalmente para EUM, de modo que o “*Norwegian Medicinal Depot*” elaborou uma unidade de medida uniformizada para possibilitar a comparação estatística dos dados e interpretação dos estudos – *Defined Daily Dose* ou Dose Diária Definida (DDD), que difere para cada fármaco e representa a “dose média diária suposta do fármaco quando utilizado para sua principal indicação”. A DDD apresenta como vantagem a possibilidade de comparar dados entre países ou através do tempo, sem que os resultados sejam prejudicados. Assim, DDD não é a dose recomendada do medicamento, mas uma unidade de medida que permite a comparação entre resultados (CASTRO, 2000).

No Brasil, uma revisão publicada em 2008 apresentou 27 artigos sobre o tema, ressaltando uma carência de estudos sobre utilização de medicamentos, além de diferentes formas de abordagem (LEITE et al., 2008). Analisando que o consumo de medicamentos difere de local para local e se modifica no decorrer do tempo em função do processo saúde-doença e das políticas públicas de saúde vigentes, são necessários estudos locais que permitam identificar, monitorar e produzir informações sobre uso de medicamento pela comunidade.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar o perfil histórico de utilização de medicamentos para artrite reumatoide do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, no estado do Paraná, Brasil.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Descrever o perfil dos usuários com artrite reumatoide que são atendidos pelo CEAF, no estado do Paraná;

Descrever os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para o tratamento e monitorização da AR no estado do Paraná desde 2008;

Analisar a prevalência de dispensação dos medicamentos para o tratamento da AR, no estado do Paraná e nas 22 regionais de saúde, de 2008 até 2018;

Avaliar a evolução temporal da dispensação dos medicamentos para o tratamento da AR, no estado do Paraná de 2008 até 2018.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Foram incluídos na análise dados dos pacientes com diagnóstico segundo os critérios do PCDT de AR que são incluídos nos CIDs M05.0 (Síndrome de Felty), M05.1(Doença reumatoide do pulmão), M05.2 (Vasculite reumatoide), M05.3 (Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas), M05.8 (Outras artrites reumatoides soropositivas), M06.0 (Artrite reumatoide soronegativa), M06.8 (Outras artrites reumatoides especificadas), M08.0 (Artrite reumatoide juvenil) atendidos pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no estado do Paraná no período de 2008 a 2018.

### 4.2 VARIÁVEIS

O uso dos medicamentos foi avaliado por fatores demográficos, territoriais e temporais de acordo com o histórico anual dos pacientes. Para cada paciente com AR, o uso de medicamentos foi definido como sendo prescrito pelo menos um dos medicamentos para AR durante o período do estudo.

### 4.3 ANÁLISE DOS DADOS

Trata-se de um estudo observacional descritivo retrospectivo. Neste trabalho foram descritos a prevalência da AR e o perfil de utilização dos medicamentos para doença utilizados no estado do Paraná no período de 2008 até 2018, preconizando o manejo terapêutico da doença e o monitoramento clínico que são abordados de acordo com o PCDT.

Os dados de consumo dos medicamentos para o tratamento de AR foram obtidos através do Programa SISMEDEX (Sistema Informatizado de Gerenciamento e Acompanhamento dos Medicamentos) do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. Entretanto, cabe destacar que os dados do programa não foram acessados diretamente pelos pesquisadores, ficando a encargo da SESA (Secretaria Estadual de Saúde) o repasse dos dados aos pesquisadores de forma

codificada para garantir o anonimato e a responsabilidade com a confidencialidade dos dados. O intervalo histórico da coleta de dados foi de 2008 (data de unificação do sistema) até a data mais atual disponibilizada pela SESA (2018). Para evitar a potencial confusão da entidade AR com a Artrite reumatóide juvenil (CID M08.0), foram incluídos na análise apenas os pacientes com mais de 18 anos de idade.

Foram extraídos os seguintes dados para cada dispensação de medicamentos abrangidos pelo PCDT de AR: paciente (codificados), sexo, data de nascimento, município de residência, CID cadastrado, medicamento dispensado (incluindo na denominação a forma farmacêutica e a via de administração), quantidade dispensada, e unidade de assistência onde foi dispensado.

#### 4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram codificados e digitados em planilha eletrônica, em forma de banco de dados (*Excel for Windows*).

Os dados de consumo foram acumulado pelos municípios de residência dos pacientes, e mais tarde nas macrorregiões do Estado. Os medicamentos disponíveis no PCDT de AR e no do elenco complementar do Estado do Paraná foram classificados nos seguintes grupos:

QUADRO 3 –CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS PARA ARTRITE REUMATOIDE

MEDICAMENTO DISPENSADO	CLASSE DO MEDICAMENTO
Abatacepte 125mg	MMCD biológico
Abatacepte 250mg	MMCD biológico
Adalimumabe 40mg	MMCD biológico
Azatioprina 50mg	Imunossupressor
Certolizumabe Pegol 200mg/ml	MMCD biológico
Ciclofosfamida 50mg	Imunossupressor
Ciclosporina 100mg	Imunossupressor
Ciclosporina 25mg	Imunossupressor
Ciclosporina 50mg	Imunossupressor
Ciclosporina 100 mg	Imunossupressor

Ciclosporina 100 mg/ml	Imunossupressor
Cloroquina 150mg	MMCD sintético
Etanercepte 25mg	MMCD biológico
Etanercepte 50mg	MMCD biológico
Golimumabe 50mg injetável	MMCD biológico
Hidroxicloroquina 400mg	MMCD sintético
Infliximabe 10 mg/ml	MMCD biológico
Leflunomida 100mg	MMCD sintético
Leflunomida 20mg	MMCD sintético
Metotrexato 25 mg/ml	MMCD sintético
Metotrexato 2,5mg	MMCD sintético
Naproxeno 500 mg	Anti-inflamatório
Prednisona 20mg	Anti-inflamatório
Prednisona 5mg	Anti-inflamatório
Rituximabe 500mg	MMCD biológico
Sulfassalazina 500 mg	MMCD sintético
Tocilizumabe 20 mg/ml	MMCD biológico

FONTE: O autor (2020).

LEGENDA: MMCD: medicamento modificador do curso da doença.

A avaliação de medicamentos consumidos permitiu uma análise temporal da evolução do consumo de cada medicamento e da totalidade deles para cada município, para cada regional de saúde e para cada macrorregional do Estado do Paraná, realizando-se uma análise da quantidade e classe dos medicamentos utilizados. Na análise tratou-se de identificar pontos de inflexão para analisar coincidência temporal nas alterações do ritmo da tendência com acontecimentos, quer relativos ao elenco de medicamentos incluídos no protocolo, quer a acontecimentos externos relativos ao conhecimento da doença e aos medicamentos.

A prevalência de AR no estado do Paraná, bem como em cada um dos municípios do estado e nas macrorregiões foi estimada através da análise de número de pacientes em tratamento com algum dos medicamentos em estudo (através dos códigos desidentificados). Para evitar a influência das dispensações

multiplas (dispensações para mais de um mês) os dados mensais foram agregados em periodos trimestrais.

A população residente em cada município, regional e macrorregião foi obtida dos dados populacionais do IBGE.

Para evitar a potencial influência das diferenças entre as definições das DDDs e as doses realmente prescritas no pelos médicos do estado do Paraná, as análises de utilização de medicamentos foram feitas atendendo à percentagem de pacientes tratados com um determinado medicamento sobre a população total de pacientes tratados com qualquer um dos medicamento prescrito para os CID (supostamente população com AR).

#### 4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê Permanente de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Maringá, analisado e aprovado na data de 31 de agosto de 2018, segundo CAAE: 96134818.9.0000.0104 (ANEXO 1).



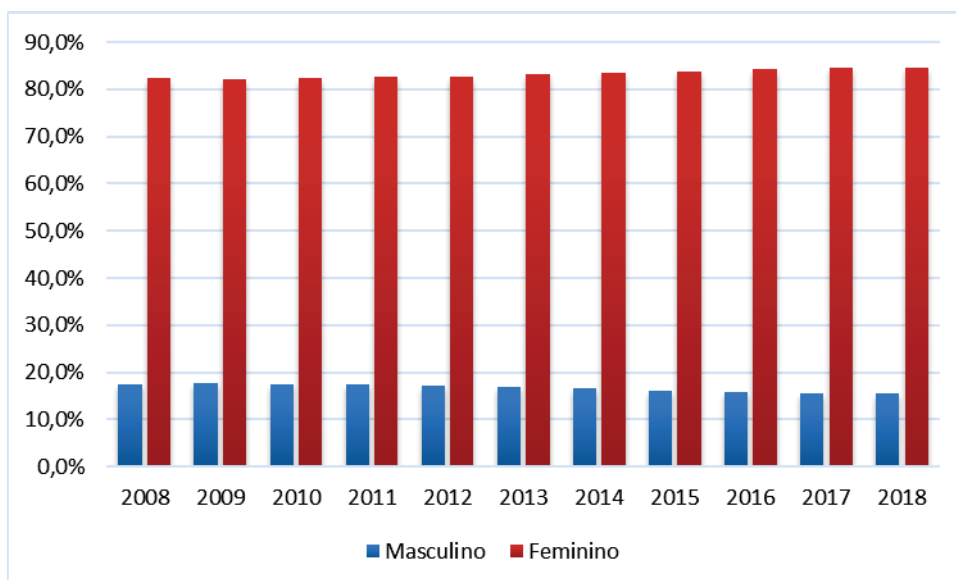
## 5 RESULTADOS

### 5.1 PERFIL DOS PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE

De acordo com o último censo demográfico realizado no Brasil, no ano de 2010, a população do estado do Paraná era de 10.444.526 habitantes, sendo 52,3% mulheres e 47,7% homens. Em 2019, a população estimada foi de 11.433.957 de habitantes (IBGE, 2011; IBGE, 2019).

A população com AR no estudo foi de 15.307 no ano de 2018, com maior predomínio do sexo feminino durante todo o período observado (GRÁFICO 1), em geral 80% dos doentes são mulheres. Em 2018 a distribuição por sexo da população observada com AR era 84,5% de mulheres e 15,5% de homens.

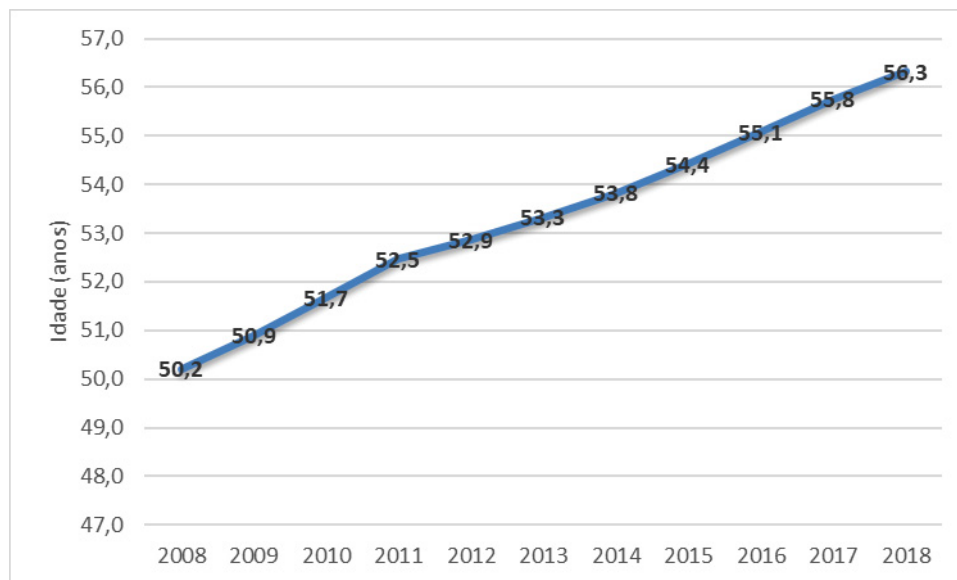
GRÁFICO 1 – DISTRIBUIÇÃO POR SEXO DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ATENDIDOS NO COMPONENTE ESPECIALIZADO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA



FONTE: O autor (2020).

Em relação à idade dos pacientes atendidos, pode-se observar no GRÁFICO 2 o crescimento da faixa etária da população acometida pela AR no período observado pelo estudo, sendo que em 2008 a média de idade era de 50,2 anos e em 2018 o valor foi de 56,3 anos.

GRÁFICO 2 – DISTRIBUIÇÃO POR IDADE DE PACIENTES COM ARTRITE REUMATOIDE ATENDIDOS NO CEAF



FONTE: O autor (2020).

## 5.2 HISTÓRICO PCDT ARTRITE REUMATOIDE

Tendo em vista a necessidade social, de saúde e econômica da população atendida pelo SUS foi aprovada a Portaria Nº 865 de 05 de novembro de 2002, o PCDT – Artrite Reumatoide, garantindo que a melhor terapêutica existente e disponível seja empregada de forma segura no tratamento da AR. De acordo com as necessidades de novos medicamentos para atender a população, que apresentam a doença ativa no grau de moderada a grave ou com intolerância ou que não respondiam ao tratamento já em andamento, são adotadas atualizações no PCDT. O primeiro biológico incorporado ao SUS foi o infliximabe, de administração endovenosa, em 2002.

A Portaria teve retificações em 06 de março de 2014 e em 10 de junho de 2014, e em 2015 foi necessária sua atualização, a qual foi aprovada na forma de anexo da Portaria Nº 996 de 30 de setembro de 2015. Outras atualizações foram realizadas pelas Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017 e Portaria

conjunta SAS/SCTIE nº 16 – 05 de novembro de 2019. As alterações realizadas em cada portaria estão descritas no QUADRO 4.

QUADRO 4 –PCDT DA ARTRITE REUMATOIDE E ALTERAÇÕES

<b>Ano</b>	<b>Portaria</b>	<b>Alterações</b>
<b>2002</b>	PORTARIA Nº 865 DE 05 DE NOVEMBRO DE 2002	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CIDs atendidos: M05.- Artrite reumatoide soro-positiva M06.- Outras artrites reumatoides</li> <li>- Medicamentos: AINEs, hidroxicloroquina; difosfato de cloroquina, sulfassalazina, Metotrexato, Azatioprina, Leflunomida, Ciclosporina, Infliximabe</li> </ul>
<b>2006</b>	PORTARIA Nº 66, DE 1º DE NOVEMBRO DE 2006	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Inclusão de novos CIDs: M05.1; M05.2; M05.3; M05.8; M06.0; M06.8; M08.8</li> <li>- Incorporação do Etanercepte e Adalimumabe</li> </ul>
<b>2013</b>	PORTARIA SAS/MS Nº 710, DE 27 DE JUNHO DE 2013, retificada em 06 de março de 2014 e 10 de junho de 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incorporação do Certolizumabe pegol, Golimumabe, Abatacepte, Rituximabe, Tocilizumabe e Ciclofosfamida</li> </ul>
<b>2015</b>	PORTARIA Nº 996, 30 DE SETEMBRO DE 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incorporação do Abatacepte subcutâneo ao tratamento</li> </ul>
<b>2017</b>	PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incorporação do Tofacitinibe</li> </ul>
<b>2019</b>	PORTARIA CONJUNTA SAS/SCTIE Nº 16 – 05 DE NOVEMBRO DE 2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Incorporação de novos CID: M08.1; M08.2; M08.3; M08.4; M08.8; M08.9</li> </ul>

Fonte: O autor (2020).

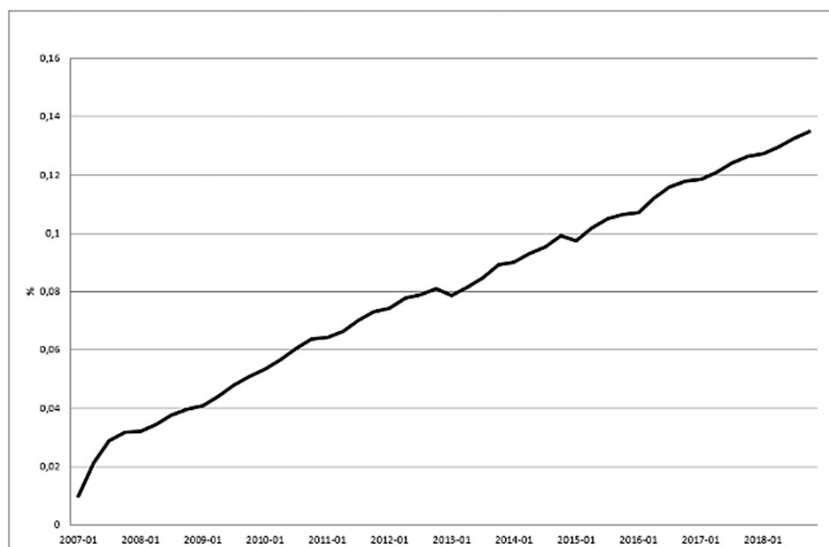
LEGENDA: PCDT: protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, CID: código internacional das doenças, AINE: anti-inflamatórios não esteroidais, ACR: Colégio Americano de Reumatologia, EULAR: Liga Europeia contra o Reumatismo, AR: Artrite Reumatoide.

Com essas modificações tem-se a precisão de um protocolo sempre atualizado e acessível para a incorporação de novas tecnologias de saúde e processos para exclusão das tecnologias consideradas ultrapassadas.

### 5.3 PREVALÊNCIA DA ARTRITE REUMATOIDE NO COMPONENTE ESPECIALIZADO NO ESTADO DO PARANÁ

Em nosso levantamento de casos, utilizando dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Paraná, foram encontrados 15.307 casos de pacientes em tratamento para AR no ano de 2018. Assim, a taxa de prevalência da AR em usuários do SUS, o número total de casos de AR observados na população do estado do Paraná indicado como porcentagem, foi de 0,135%, no ano de 2018. A distribuição da prevalência de pacientes em tratamento para AR no estado do Paraná no período de 2008 a 2018 que obtém tratamento para a AR no SUS é representada no gráfico 3.

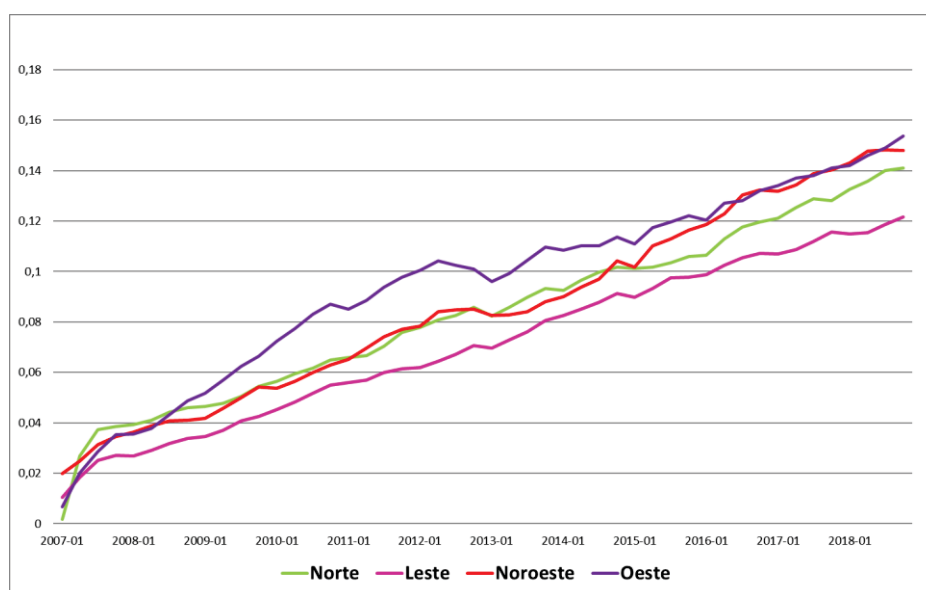
GRÁFICO 3 – PREVALÊNCIA DA ARTRITE REUMATOIDE NO ESTADO DO PARANÁ



FONTE: O autor (2020).

A estrutura de atendimento em saúde pública do estado do Paraná é dividida em quatro macrorregionais (Norte, Leste, Oeste e Noroeste) (FIGURA 3), as prevalências dos dados de saúde em AR nas macrorregionais, no período de 2008 a 2018, estão descritas no gráfico 4.

GRÁFICO 4 – PREVALÊNCIA DA ARTRITE REUMATOIDE POR MACRORREGIÃO DO ESTADO DO PARANÁ



FONTE: O autor (2020).

No ano de 2008 os valores de prevalência foram 0,039% na região norte, 0,027% na região leste, 0,036% na região Noroeste e 0,035% na região oeste. No ano de 2018 a macrorregional Oeste apresentou prevalência de 0,154% habitantes, na macrorregional Noroeste foi observado 0,148%, na macrorregional Norte foi encontrado 0,141% e na Leste 0,121%. Os valores foram crescentes e homogêneos ao longo do período estudado.

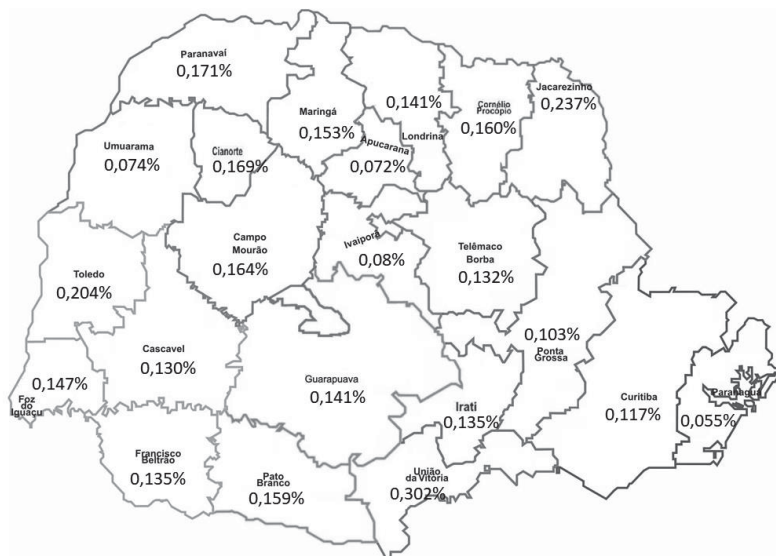
As figuras 4 e 5 destacam as macrorregionais de saúde e apresentam as regionais de saúde do Estado do Paraná e seus valores de prevalência de pacientes atendidos com AR nos anos de 2008 e 2018, respectivamente.

FIGURA 4- PREVALÊNCIA DA ARTRITE REUMATOIDE POR REGIONAL DE SAÚDE NO ANO DE 2008



FONTE: O autor (2020).

FIGURA 5 – PREVALÊNCIA DA ARTRITE REUMATOIDE POR REGIONAL DE SAÚDE NO ANO DE 2018



FONTE: O autor (2020).

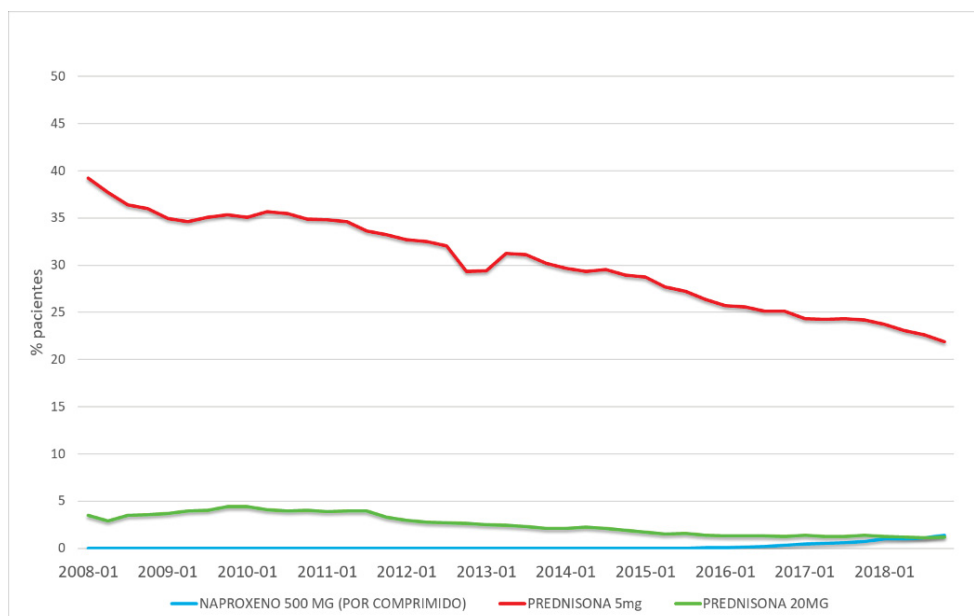
Em 2008, a regional de saúde com menor prevalência (0,007%) foi Umuarama (12RS) e a maior (0,060%) foi Cornélio Procopio (18RS); em 2018 outras regionais se destacaram, de modo que União da Vitória (06RS) apresentou a maior (0,303%) e Paranaguá (01RS) mostrou a menor (0,055%) prevalência no estado.

#### 5.4 PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

A seleção da terapia ideal para a AR deve basear-se em diretrizes e recomendações, mas também em aspectos clínicos particulares e nas preferências do paciente. Os dados a seguir retratam o perfil de utilização dos medicamentos disponíveis pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica para AR no estado do Paraná, Brasil, no período de 2008 a 2018.

Em 2008 a utilização de medicamentos anti-inflamatórios para o tratamento de AR se restringia à utilização da prednisona, 39,2% dos pacientes utilizavam prednisona 5mg e 3,5% utilizavam prednisona 20mg. Em 2015 foi iniciada a utilização de naproxeno 500mg. No ano de 2018 as distribuições se comportaram da seguinte forma: prednisona 5mg – 21,9%, prednisona 20mg – 1,2% e naproxeno 500mg – 1,4%. (GRÁFICO 5)

GRÁFICO 5 – PERFIL DE UTILIZAÇÃO DOS ANTI-INFLAMATÓRIOS PARA ARTRITE REUMATOIDE NO PARANÁ

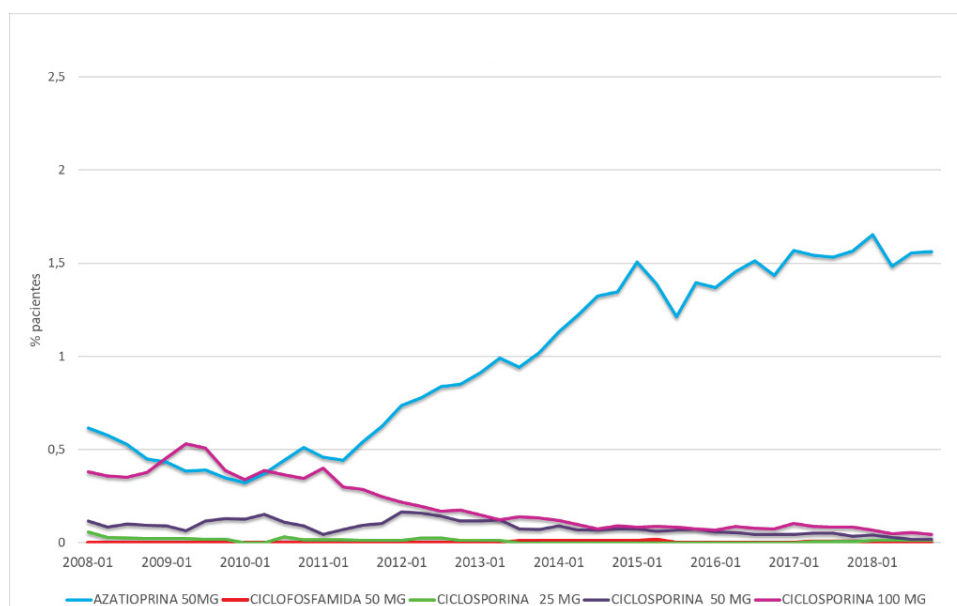


FONTE: O autor (2020).

Os imunossupressores representaram uma parcela muito pequena de medicamentos utilizados no tratamento da AR (GRÁFICO 6). Destaca-se a Azatioprina 50mg que desde 2011 vem aumentando a demanda de utilização, e em 2018 se destaca como o imunossupressor mais utilizado com 1,56% de pacientes em uso.



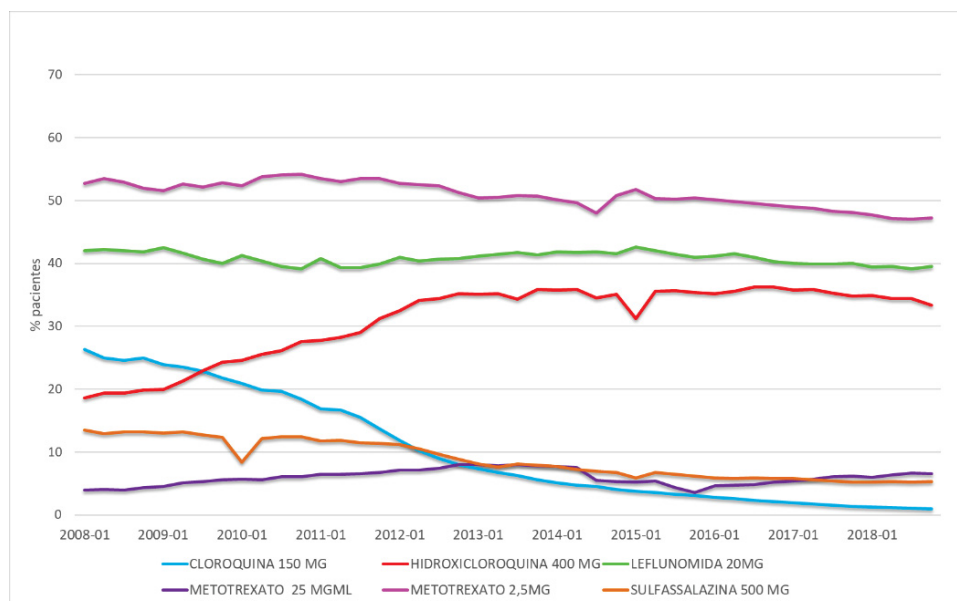
GRÁFICO 6 – PERFIL DE UTILIZAÇÃO DOS IMUNOSSUPRESSORES PARA ARTRITE REUMATOIDE NO PARANÁ



FONTE: O autor (2020).

Os MMCD sintéticos utilizados no tratamento da AR (GRÁFICO 7) possuem destaques para o metotrexato 2,5mg (com 47,2% dos pacientes em 2018) e a leflunomida 20mg (com 39,5% em 2018). O metotrexato é considerado o padrão ouro de tratamento para a doença e relacionado à primeira linha de tratamento. A cloroquina 150mg teve uma forte redução no número de paciente em uso ao longo do período estudado, passando de 0,61% em 2008 para 1,56% em 2018.

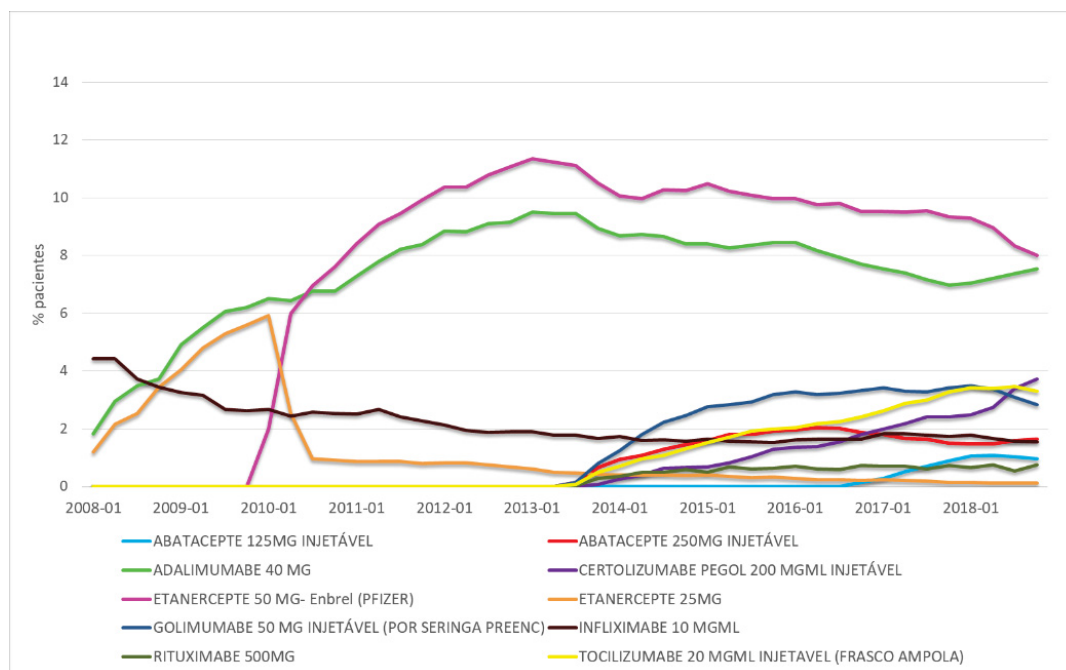
GRÁFICO 7 – PERFIL DE UTILIZAÇÃO DOS MMCD SINTÉTICOS PARA ARTRITE REUMATOIDE NO PARANÁ



FONTE: O autor (2020).

Novos tratamentos direcionados em terapias biológicas melhoraram os desfechos para os pacientes com AR grave e definitivamente criaram perspectivas no campo da reumatologia. Muitos são os medicamentos MMCD biológicos utilizados no tratamento da AR, eles são divididos em classes: inibidores do fator de necrose tumoral alfa – adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, golimumabe e infliximabe; inibidores da ativação dos linfócitos T – abatacepte; bloqueadores do receptor de interleucina-6 – tocilizumabe; e depletors dos linfócitos B – rituximabe. O GRÁFICO 8 apresenta a distribuição de utilização dos MMCD biológicos para AR no estado do Paraná.

GRÁFICO 8 – PERFIL DE UTILIZAÇÃO DOS MMCD BIOLÓGICOS PARA ARTRITE REUMATOIDE NO PARANÁ



FONTE: O autor (2020).

Ao longo do período estudado alterações no perfil de utilização desses medicamentos foram observadas. Em 2008 os medicamentos utilizados eram infliximabe 10mg/ml (4,4%), adalimumabe 40mg (1,8%) e etanercepte 25mg (1,2%). Em 2013, mudanças no PCDT de tratamento da AR incluíram novos medicamentos e em 2018 a distribuição de uso dos medicamentos se tornou homogênea havendo destaque para o etanercepte 50mg (8% dos pacientes) e o adalimumabe (7,53% dos pacientes).

## 6 DISCUSSÃO

Em nosso estudo foi observado maior prevalência do sexo feminino nos pacientes de AR do CEAf. Em acordo com dados observados, SILVA et al., 2018 encontraram para o período de 2008 a 2013 também um predomínio do sexo feminino (81,3%) em estudo realizado no estado de Minas Gerais. Em São Paulo o sexo feminino representava 86% dos pacientes no ano de 2007 e no Paraná a prevalência era de 72% em 2012 (LOUZADA-JUNIOR, et al., 2007; WIENS et al., 2012). CASTELAR-PINHEIRO, et al. 2019 encontraram uma prevalência de 89,4%

do sexo feminino em estudo da população brasileira. A maior frequência em mulheres da doença pode estar relacionada a influência dos hormônios femininos na etiologia imunológica da doença (SILVA, 2010).

A média de idade encontrada no estudo na população em 2018 é de 56,3 anos. A literatura brasileira apresenta valores amplos de faixa etária, estudos mostraram que a maior incidência da doença ocorre entre 35 e 65 anos (LOUZADA-JUNIOR, et al., 2007) com uma idade média de 56,7 anos (CASTELAR-PINHEIRO, 2019). Foi observado aumento na idade média no período de dez anos avaliados. Por conta da perspectiva de envelhecimento populacional, espera-se um aumento da incidência de AR nos próximos anos em todo o mundo.

Neste trabalho apresentamos a prevalência para AR em pacientes atendido no CEAf no estado do Paraná em 399 cidades de 2008 a 2018, conforme PCDT. Globalmente, há aproximadamente 20 milhões de casos prevalentes de AR. A prevalência da AR no estado do Paraná foi crescente no período de 10 anos observados (2008 a 2018) e as condições podem estar relacionadas à população em geral que está envelhecendo. A prevalência da AR em todo o mundo cresceu 7,5% entre 1990 e 2007 (SAFIRI et al., 2019). No Paraná em 2008 foi observada prevalência de 0,032% e, em 2018, esta prevalência cresceu para 0,135%, um aumento de cinco vezes ao longo de 10 anos.

No estudo, ao comparar a prevalência geral da AR no estado do Paraná (0,135%) com a mundial de 1%, segundo FIRESTEIN et al., 2017, e com a da América do Sul de 0,283%, segundo SAFIRI et al., 2019, é possível inferir que a estimativa de valores esteja subestimada, uma vez que na metodologia os dados avaliados foram somente provenientes do CEAf do SUS, não sendo utilizados dados hospitalares, dados judiciais e da saúde suplementar, podendo ter ocorrido algum prejuízo no aspecto quantitativo devido ao déficit dos registros de casos avaliados.

Na saúde suplementar, a inclusão dos fármacos para tratamento da AR ocorreu em 2011, por meio da Resolução Normativa nº 262 (BRASIL, 2011), que tornou obrigatória a cobertura ambulatorial pelas operadoras de planos de saúde dos medicamentos biológicos endovenosos e somente em 2014, com a Resolução Normativa nº 338 (BRASIL, 2014), as medicações com via de administração subcutânea foram acrescentadas.

Há muitos pacientes que recebem assistência farmacêutica dos planos de saúde e outros ainda fazem a compra dos medicamentos em uso em farmácias comerciais. No Brasil, três quartos da população são atendidos pelo sistema público de saúde, e os demais utilizam planos de saúde privados (LEWIS et al., 2015). Desta forma, provavelmente, esta última parcela não foi representada em grau significativo neste estudo.

Muitas barreiras podem ser encontradas para o tratamento da AR no Brasil, como baixo número de médicos especialistas, dificultando o diagnóstico de casos leves da doença, e ainda demora para agendamento de consultas, que pode variar entre quatro e dez meses (CAVALCANTI, 2010). Os países em desenvolvimento são particularmente vulneráveis devido ao diagnóstico insuficiente e tardio da AR (CHOPRA, 2013). Isso pode levar a uma aparente subestimação da ocorrência de AR para os estudos nos registros médicos, de modo que a subnotificação é um importante aspecto metodológico a ser considerado na análise das diferenças de prevalências ao redor do mundo.

No ano de 2006, ALAMANOS et al., em sua revisão, encontraram uma prevalência para a população total nos países do sul da Europa de 0,0033%, para os países norte europeus de 0,005%, para países em desenvolvimento de 0,0035% e para América do Norte uma prevalência de 0,0107%. TOBÓN et al., 2010 observaram crescimento nas prevalências no Sul Europeu (0,33%), Norte Europeu (0,5%), América do Norte (0,5%) e países em desenvolvimento (0,35%). No México o valor observado da prevalência da AR foi de 0,3% em 2002 (CARDIEL e ROJAS-SERRANO, 2002), e em 2011 um estudo que abordou as cinco regiões do país apontou uma prevalência de 1,49% na região urbana (PELAEZ-BALLESTAS et al., 2011).

Em uma meta-análise, RUDAN et al. 2015, encontraram as seguintes estimativas de taxas regionais de prevalência da AR: 0,40% para o Sudeste Asiático, 0,37% para o Mediterrâneo Oriental, 0,62% para países de baixa e média renda europeus, 1,25% para países de baixa e média renda americanos e 0,42% para países de baixa e média renda do Pacífico Ocidental, sendo dados úteis para aplicação à população mundial entre 2000 e 2010. Os estudos mostram o crescimento das taxas de prevalência da AR ao redor do mundo, assim como observado no estudo para a população do Paraná, Brasil.

Em 2008 um estudo realizado na China continental (áreas urbanas e rurais) a prevalência de AR variou de 0,2% a 0,37% (ZENG et al., 2008) e foi confirmada com valor de 0,37% (XIANG e DAI, 2008). A revisão publicada por ZENG et al., 2015 observou que não houve mudanças evidentes ao longo das três últimas décadas na prevalência da AR na China.

Observa-se que as diferenças podem estar relacionadas à prática médica, acesso a cuidados em saúde e variabilidade na prevalência de risco ambiental e fatores genéticos. Esses dados mostram que existem fatores contribuintes para a prevalência da AR que diferem de acordo com a localização geográfica em todo o mundo.

Poucos estudos foram realizados sobre a prevalência da AR no Brasil. Um estudo multicêntrico realizado no ano de 1993 em amostras populacionais das macrorregiões do país encontrou prevalência de até 1% de habitantes da população adulta brasileira e 0,2% em Curitiba - Paraná (MARQUES-NETO et al., 1993). Estudos realizados em outras cidades brasileiras mostraram uma prevalência da doença de 0,1059% (TOLENTINO, JÚNIOR, D.S., 2017) e 0,46% (SENNÁ et al., 2004) mostrando que o presente estudo está dentro dos intervalos nacionais conhecidos.

A média anual percentual da prevalência de doenças autoimunes vem aumentando em todo o mundo, chegando a uma amplitude de 7,9% a 12,5% (LERNER et al., 2015). Ao agrupar as diferentes doenças autoimunes em categorias distintas, concluiu-se que no Brasil o maior acréscimo anual foi observado nas doenças reumáticas (7,1%), seguido pelas endocrinológicas (6,3%). A prevalência de doenças autoimunes aumentou significativamente nos países da região norte e ocidentais, em comparação com os da região sul e os orientais, seguindo a tendência epidemiológica global de doenças autoimunes (AGMON-LEVIN, 2011; RAMOS-CASALS et al., 2015).

São necessários mais estudos para se conhecer as taxas de prevalência geral e específica da AR em todas as regiões do Brasil, e em diversas regiões do mundo, ainda mais considerando-se que estudos epidemiológicos em outros países apontam para um aumento da sua prevalência em países em desenvolvimento. O estudo de prevalência representa ação de grande relevância em saúde pública, e tem se mostrado bastante útil para se estimar a frequência de doenças autoimunes, pois é uma ferramenta que possibilita conhecer a distribuição, a dimensão, a

tendência dessas doenças e de seus fatores de risco na população, com o objetivo de auxiliar o planejamento, a execução, a avaliação e o controle das políticas de saúde (MALTA et al., 2015).

A estratégia inicial de tratamento para alívio da dor e sintomas da AR são os glicocorticoides. (SMOLEN et al., 2010) Os valores de utilização destes apresentaram queda durante os 10 anos avaliados, principalmente da prednisona 5mg, principal anti-inflamatório utilizado. A redução e ajuste de doses dos glicocorticoides pode estar relacionada com o início da utilização dos MMCD biológicos para tratamento do avanço da doença (SHIMIZU et al., 2017).

Os antimaláricos (cloroquina 150mg e hidroxicloroquina 400 mg) veem sendo utilizados na terapia da AR desde a Segunda Guerra Mundial (PLANTONE e KOUDRIAVTSEVA, 2018) e, dentre eles, a hidroxicloroquina tem se apresentado preferida na terapia da AR (CABRAL et al., 2019). Nos últimos anos a cloroquina raramente tem sido uma opção para AR em relação à hidroxicloroquina (STOKKERMANS e TRICHONAS, 2019) possivelmente devido à maior incidência de reações adversas gastrointestinais e um risco maior de reações adversas oculares (a retinopatia se apresentou irreversível e progressiva quando causada pela cloroquina) (RAINSFORD et al., 2015; MORETTO e PILOTO, 2014).

O efeito dos agentes antimaláricos na progressão radiográfica apresentou ser menor quando comparado com outros MMCD sintéticos, assim, são geralmente considerados apenas para doenças muito leves ou em terapia combinada (SMOLEN et al., 2010), em que as doses podem ser reduzidas e assim consequentemente, as reações adversas (RAINSFORD et al., 2015), justificando o seu perfil de utilização no estado do Paraná.

Evidências apontam que o tratamento com imunomoduladores em combinação com agentes anti-TNF $\alpha$  tem maior eficácia clínica que a monoterapia com anti-TNF $\alpha$  em adultos. Com o crescimento da utilização dos MMCD biológicos a associação se tornou cada vez maior em busca de melhores resultados para os pacientes (XU et al., 2015), crescimento este observado no período avaliado no estudo. A azatioprina 50mg é um imunossupressor que pode bloquear a expansão das células imunes e o medicamento imunossupressor mais utilizado pela população estudada. Apesar de sua eficácia, a azatioprina pode frequentemente causar supressão da medula óssea, notadamente leucopenia. Assim seu uso necessita de cautela e monitorização.



Etanercepte 50 mg e Adalimumabe 40 mg foram os medicamentos mais utilizados no período observado, mesmo após a incorporação dos demais biológicos no tratamento. Possivelmente por estarem entre os primeiros medicamentos biológicos a comporem o tratamento com biológicos na AR podem estar consolidados entre os medicamentos mais prescritos, e além de pertencerem à subclasse dos anti-TNF, que são os medicamentos sugeridos como segunda escolha para início de tratamento nas diversas versões do PCDT ao longo do período estudado (BRASIL,2019).

Ao longo do tempo, alterações foram observadas no PCDT da AR (QUADRO 3), iniciado pela Portaria SAS/MS nº 865 em 2002 (BRASIL, 2002) com atualizações realizadas nos últimos anos para melhor abordagem clínica e tratamento da doença.

Em 2008, a PORTARIA N° 411, DE 24 DE JULHO (BRASIL, 2008), alterou a apresentação disponível e o esquema de administração do medicamento etanercepte previsto no PCDT – Artrite Reumatoide, aprovado pela Portaria SCTIE/MS nº 66, de 06 de novembro de 2006 (BRASIL, 2006), incorporando o etanercepte 50mg. A alteração do PCDT justifica o perfil de utilização dos medicamentos no ano de 2010, com o início do aumento de pacientes em uso do etanercepte 50mg e a queda do número do paciente com etanercepte 25mg, que passou de 5,9% no primeiro trimestre de 2010 para 0,96% no quarto trimestre de 2010.

O Etanercepte 25mg é utilizado em posologia de duas aplicações semanais em adultos e o etanercepte 50mg na posologia de uma aplicação por semana em adultos. Estudos mostram que os pacientes indicam preferência por tratamentos com menor número de tomadas (HUYNH et al., 2014; SCARPATO et al., 2010). Assim, com a incorporação no elenco do SUS do etanercepte de 50mg o paciente pode ter mais conforto no seu tratamento reduzindo o número de aplicações semanais.

O infliximabe 100mg/10ml apresentou leve queda ao longo do período observado. estudos mostram que em 2011 o destaque na terapia da AR era infliximabe 100mg/10ml (37%), adalimumabe 40mg (31%) e etanercepte 50mg (15%), e que a razão mais comum para suspensão e redução da utilização do infliximabe 100mg/10ml é a ineficiência ou perda de efetividade que ocorre em 50% dos pacientes e os eventos adversos que ocorrem em 30% dos pacientes (TITTON et al., 2011).



O uso dos MMCD biológicos cresceu no Brasil e no mundo na última década e não foi diferente no Paraná. Eles são responsáveis pela redução da doença e aliados ao envelhecimento populacional trouxeram mudança do perfil epidemiológico da AR. (KALKAN et al., 2015). Entretanto, esses dados sugerem ainda que há um maior percentual de falha a tratamento prévio, visto que os MMCD biológicos só são recomendados no tratamento após falha ao uso MMCD sintéticos em pelo menos dois esquemas terapêuticos diferentes .

No presente estudo o auge da utilização dos MMCD biológicos foi em 2014, seguindo a alteração do PCDT que incorporou os medicamentos Certolizumabe pegol 200mg, Golimumabe 50mg, Abatacepte 250mg e 125mg, Rituximabe 10mg/ml e Tocilizumabe 20mg/ml (QUADRO 3). WIENS et al., 2010 também encontraram o etanercepte como MMCD biológico mais utilizado.

As opções de tratamento evoluíram nas últimas décadas para incluir MMCD biológicos. Pacientes que não responderam à terapia com MMCD sintéticos podem ser considerados candidatos à terapia biológica e esse fato tem aumentado a participação dos pacientes com AR em tratamento com MMCD biológico ao longo dos anos. A terapia combinada usando etanercepte + metotrexato demonstrou melhorias superiores em comparação com a terapia combinada com MMCD padrão de atendimento usual mais metotrexato em pacientes com artrite reumatoide estabelecida (BAE et al., 2013; MACHADO et al., 2014).

O metotrexato é o primeiro medicamento prescrito pela maioria dos especialistas. Além disso, é aquele utilizado por mais tempo com o fundamento, para a grande maioria de associações bem-sucedidas. O metotrexato pode proteger os pacientes com AR de várias comorbidades importantes, apoiando seu papel central no tratamento da artrite reumatoide (JIN et al., 2017).

A EULAR recomenda o metotrexato como um agente de primeira linha para o tratamento inicial da AR, e no Brasil não é diferente (SMOLEN et al., 2010; BRASIL, 2019). O estado do Paraná como se pode observar pelos dados obtidos, apresenta o metotrexato 2,5mg como o fármaco mais utilizado pelos pacientes, confirmando ser o medicamento de preferência na terapia da doença. Em 2007, estudo que avaliou pacientes no estado de São Paulo também observou o metotrexato como o fármaco mais utilizado pelos pacientes (89%) (LOUZADA-JUNIOR et al., 2007).

O relatório Biobada-Brasil 10 anos apresentou dados de 2007 a 2017 destacando a tendência de crescimento contínuo da população com AR no país. O

relatório também apresentou dados da utilização dos MMCD sintéticos, com a tendência do uso mais frequente do glicocorticoide em relação ao metotrexato e o uso menos frequente da cloroquina e hidroxicloroquina. Para os MMCD biológicos houve variação à medida que novos produtos se tornavam disponíveis no mercado, havendo estabilização dos agentes biológicos com mais tempo de vida e destaque para utilização do infliximabe, adalimumabe e etanercepte (Sociedade Brasileira de Reumatologia, 2017).

## 7 CONCLUSÃO

O estudo permitiu traçar o perfil epidemiológico dos usuários de medicamento para o tratamento da AR no estado do Paraná, cadastrados através do CEAF, obtendo predomínio do sexo feminino e da faixa etária de 50-60 anos.

Foi determinada a prevalência de dispensação dos medicamentos para AR no CEAF, nas macrorregiões e nas regionais de saúde, sendo em 2008 uma taxa de prevalência de 0,032% e em 2018 de 0,132%.

Os dados apresentados nesse trabalho mostraram o perfil histórico de dispensação dos medicamentos do CEAF para AR e durante o período estudado foi determinado os medicamentos mais utilizados no tratamento da AR no Paraná, que entre os MMCD sintéticos foram o metotrexato 2,5mg e a leflunomida 20mg e entre os MMCD biológicos foram o adalimumabe 40mg e o etanercepte 50mg.

Sabe-se que as recomendações acerca das opções de tratamento com biológicos para AR no SUS sofreram algumas modificações no período avaliado, tanto com a inclusão de novos medicamentos ao PCDT, quanto em relação aos critérios para escolha do medicamento.

Assim, na medida em que se conhece, a prevalência de uso dos fármacos, através de um estudo de utilização de medicamentos, é possível avaliar a possível elaboração de estratégias para garantir melhor acesso à população e ações de uso racional de medicamentos, observar e avaliar o uso das tecnologias de saúde implantadas para a doença, assim como auxiliar na previsão e provisão de recursos que serão utilizados na terapia da doença e suas adequações.

## REFERÊNCIA

- AGMON-LEVIN, N.; LIAN, Z.; SHOENFELD, Y. Explosion of autoimmune diseases and the mosaic of old and novel factors. *Cellular and Molecular Immunology*, v. 8, p. 189-192. 2011.
- ALAMANOS, Y.; VOULGARI, P. V.; & DROSOS, A. A. Incidence and Prevalence of Rheumatoid Arthritis, Based on the 1987 American College of Rheumatology Criteria: A Systematic Review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, n. 36(3), p. 182–188. 2006. doi:10.1016/j.semarthrit.2006.08.006
- ALETAHA, D.; NEOGI, T.; SILMAN, A.J. et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 69(9), p. 1580–1588. 2010.
- ALETAHA, D.; SMOLEN, J.S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*; v. 320(13), p. 1360-1372. 2018.
- ALMEIDA, P.H.T.Q.; PONTES, T.B.; MATHEUS, J.P.C.; et al. Terapia ocupacional na artrite reumatoide: o que o reumatologista precisa saber? *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 55, p. 272-280. 2015.
- ANDERSON, J.; CAPLAN, L.; YAZDANY, J. et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*, v. 64(5), p. 640–647. 2012. doi:10.1002/acr.21649
- BAE, S.C.; GUN, S.C.; MOK, C.C.; et al. Improved health outcomes with etanercept versus usual DMARD therapy in an Asian population with established rheumatoid arthritis. *BMC musculoskeletal disorders*, v. 14. 2013. doi:10.1186/1471-2474-14-13
- BÉRTOLO, M.; COSTALLAT, L.; PERSOLI, L.; COSTA, F.F. Alelos HLA-DRB1 e o prognóstico da artrite reumatoide em pacientes brasileiros. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 41(3), p. 151-156. 2001.
- BISSON, Marcelo P. *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*. 3. Ed. Barueri: Manole, 2016.
- BONGARTZ, T.; NANNINI, C.; MEDINA-VELASQUEZ, Y.F.; et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis & Rheumatology*, v. 62(6), p.1583-1591. 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 865 de 05 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Diário Oficial da União, Brasília, DF.

BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 338 de 6 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Diário Oficial da União, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 66, de 1º de novembro de 2006. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide. Diário Oficial da União, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria GM/MS nº204, de 29 de janeiro 2007. Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle. Diário Oficial da União, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 411, de 24 de julho de 2008. Diário Oficial da União, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN nº 262, de 1 de agosto de 2011. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde previstos na RN nº 211, de 11 de janeiro de 2010. Rio de Janeiro: ANS, 2011.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 533, de 28 de março de 2012. Estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa - RN nº 338, de 21 de outubro de 2013 e anexos. Atualiza o Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, que constitui a referência básica para cobertura assistencial mínima nos planos privados de assistência à saúde, contratados a partir de 1º de janeiro de 1999; fixa as diretrizes de atenção à saúde; revoga as Resoluções Normativas – RN nº 338, de 21 de outubro de 2013, RN nº 349, de 9 de maio de 2014; e das outras providências. Rio de Janeiro: ANS, 2013. Atualizado em 25 de fevereiro de 2014. 2013a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria 1.555 de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2013b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2013c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 710, de 27 de junho de 2013, retificada em 06 de março de 2014 e 10 de junho de 2014. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2013d.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Nº 996 de 30 de setembro de 2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Diário Oficial da União, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 27, de 12 de junho de 2015. Aprova o Fluxo de trabalho para elaboração e atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC. Diário Oficial da União, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Diário Oficial da União, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº 16, de 05 de novembro de 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Diário Oficial da União, Brasília, DF.

CABRAL, R. T. DE S.; KLUMB, E. M.; CARNEIRO, S. Patients opinion and adherence to antimalarials in lupus erythematosus and rheumatoid arthritis treatment. *Journal of Dermatological Treatment*, p. 1–6. 2019. doi:10.1080/09546634.2019.1595504

CAMPOS, D.L.; PONTES, L.F.; TORRES, F.; SILVA, J.; TERRA JR, A. T. Uma abordagem sobre a inter-relação de citocinas na artrite reumatoide. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, v. 7(1), p. 93-102. 2016.

CARDIEL, M.H.; ROJAS-SERRANO, J. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City a COPCORD study. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 20, p. 617–624. 2002.

CARMONA, F.D.; MARTÍN, J. The potential of PTPN22 as a therapeutic target for rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, v. 22(10), p. 879-891. 2018. doi: 10.1080/14728222.2018.1526924.

CARMONA, L.; CROSS, M.; WILLIAMS, B.; et al. Rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, v.24, p. 733–745. 2010.

CASTELAR-PINHEIRO, G. R.; VARGAS-SANTOS, A. B.; ALBUQUERQUE, C. P.; et al. The REAL study: a nationwide prospective study of rheumatoid arthritis in Brazil. *Advances in Rheumatology*. v. 58 (9), Epub July 29, 2019.

CASTRO, C.G.S.O. Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2000.

CASTRO-SANTOS, P.; DÍAZ-PENÃ, R. Genética da artrite reumatoide: é necessário um novo impulso em população latino-americanas. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 56 (2), p. 171-177. 2015.

CAVALCANTI, F.S. Management of rheumatoid diseases: the Brazilian perspective. *Rheumatology (Oxford)*, v. 49(12), p. 2231–2232. 2010.

CHEMIN, K.; GERSTNER, C.; MALMSTRÖM, V. Effector Functions of CD4+ T Cells at the Site of Local Autoimmune Inflammation-Lessons From Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in immunology*, v.10, p. 353. 2019. doi:10.3389/fimmu.2019.00353

CHOPRA, A. The COPCORD world of musculoskeletal pain and arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, v. 52, p.1925–1928. 2013. doi: 10.1093/rheumatology/ket222.

COMBE, B.; LANDEWE, R.; DAIEN, C.I.; et al. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v.76 (6), p. 948-959. 2017.

CONIGLIARO, P.; CHIMENTI, M.S.; TRIGGIANESE, P.; et al. Autoantibodies in inflammatory arthritis. *Autoimmunity Reviews*, v. 15(7), p. 673–683. 2016.

CREEMERS, M.C.W.; VAN DE PUTTE, L.B. Artrite reumatoide - o quadro clínico. In: Isenberg DA, Madison PJ, Woo P, Klars D, Breedveld FC (eds). *Oxford livro de reumatologia*. Edição III. Oxford: Oxford University Press, 2004.

CROIA, C.; BURSI, R.; SUTERA, D.; et al. One year in review 2019: Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, v. 37, p. 347–357. 2019.

CROSS, M.; SMITH, E.; HOY, D.; et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 73, p. 1316-1322. 2014.

DEANE, K.D.; DEMORUELLE, M.K.; KELMENSEN, L.B.; et al. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, v. 31(1), p. 3–18. 2017.

DEMORUELLE, M.K.; DEANE, K.D.; HOLERS, V.M. When and where does inflammation begin in rheumatoid arthritis? *Current opinion in rheumatology*, v. 26, p. 64–71. 2014. doi:10.1097/BOR.0000000000000017

DERKSEN, V.F.A.M.; HUIZINGA, T.W.J.; VAN DER WOUDE, D. The role of autoantibodies in the pathophysiology of rheumatoid arthritis. *Seminars in Immunopathology*, v. 39, p. 437–446. 2017. doi:10.1007/s00281-017-0627-z

DISSICK, A.; REDMAN, R.S.; JONES, M.; et al. Association of periodontitis with rheumatoid arthritis: a pilot study. *Journal of Periodontology*, v. 81, p. 223-230. 2010.

DOODY, K.M.; BOTTINI, N.; FIRESTEIN, G.S. Epigenetic alterations in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Epigenomics*; v. 9, p. 479–492. 2007.

ELSHAZLI, R.; SETTIN, A. Association of PTPN22 rs2476601 and STAT4 rs7574865 polymorphisms with rheumatoid arthritis: A meta-analysis update. *Immunobiology*, v. 220(8), p. 1012–1024. 2015. doi:10.1016/j.imbio.2015.04.003

EYRE, S.; BOWES, J.; DIOGO, D.; et al. High-density genetic mapping identifies new susceptibility loci for rheumatoid arthritis. *Nature genetics*, v. 44(12), p. 1336–1340. 2012. doi:10.1038/ng.2462



FIRESTEIN, G.S.; BUDD, R.C.; GABRIEL, S.E.; et al. Kelley and Firestein's textbook of rheumatology. 10a ed. Philadelphia, Pa: Elsevier/ Saunders. 2017.

GIBOFSKY, A. Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis: A Synopsis. *The American Journal of Managed Care*, v. 20(7), p.128-135. 2014.

GLANT, T. T.; MIKECZ, K.; RAUCH, T. A. Epigenetics in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *BMC medicine*, v. 12, p. 35. 2014. doi:10.1186/1741-7015-12-35

GULATI, M.; FARAH, Z.; MOUYIS, M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine (United Kingdom)*, v. 46(4), p. 211–215. 2018.

HAN, B.; DIOGO, D.; EYRE, S.; et al. Fine Mapping Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis to Shared and Distinct HLA Alleles by Adjusting for the Effects of Heterogeneity. *The American Journal of Human Genetics*, n. 94(4), p. 522–532. 2014. doi:10.1016/j.ajhg.2014.02.013

HUYNH, T. K.; OSTERGAARD, A.; EGSMOSE, C.; et al. Preferences of patients and health professionals for route and frequency of administration of biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Patient preference and adherence. v. 8, p. 93–99. 2014. <https://doi.org/10.2147/PPA.S55156>

HOCHBERG, M.C.; JOHNSTON, S.S.; JOHN, A.K. The incidence and prevalence of extra-articular and systemic manifestations in a cohort of newly-diagnosed patients with rheumatoid arthritis between 1999 and 2006. *Current Medical Research and Opinion*, v. 24, p. 469-480. 2008.

HUNTER, T. M.; BOYTSOV, N. N.; ZHANG, X.; et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004–2014. *Rheumatology International*, v. 37(9), p. 1551–1557. 2017. doi:10.1007/s00296-017-3726-1

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas - DPE - Coordenação de População e Indicadores Sociais - COPIS. Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2019. Rio de Janeiro, IBGE, 2019.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sinopse do censo demográfico: 2010. Rio de Janeiro, IBGE, 2011.

JIN, S.; LI, M.; FANG, Y.; et al. Chinese Registry of rheumatoid arthritis (CREDIT): II. prevalence and risk factors of major comorbidities in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*, v. 19(1), p. 251. 2017. doi:10.1186/s13075-017-1457-z

JUAREZ, M.; BANG, H.; HAMMAR, F.; et al. Identification of novel antiacetylated vimentin antibodies in patients with early inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 75, p. 1099-1107. 2016.

KALKAN, A.; HUSBERG, M.; HALLERT, E.; et al. Physician Preferences and Variations in Prescription of Biologic Drugs for Rheumatoid Arthritis: A Register-Based



Study of 4,010 Patients in Sweden. *Arthritis care & Research*, v. 67(12), p. 1679-1685, 2015.

KHARLAMOVA, N.; JIANG, X.; SHERINA, N.; et al. Antibodies to *Porphyromonas gingivalis* indicate interaction between oral infection, smoking, and risk genes in rheumatoid arthritis etiology. *Arthritis Rheumatology*, v. 68, p. 604–613. 2016.

KLARESKOG, L.; GREGERSEN, P.K.; HUIZINGA, T.W.J. Prevention of autoimmune rheumatic disease: state of the art and future perspectives. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 69, p. 2062–2066. 2010.

KLARESKOG, L.; PADYUKOV, L.; ALFREDSSON, L. Smoking as a trigger for inflammatory rheumatic diseases. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 19, p. 49–54. 2007.

KLEIN, K.; GAY, S. Epigenetics in rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 27, p. 76–82. 2015.

KLOCKARS, M.; KOSKELA, R.S.; JARVINEN, E.; et al. Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow up study of granite workers 1940–81. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* v. 294, p. 997–1000. 1987.

KOURILOVITCH, M.; GALARZA-MALDONADO, C.; ORTIZ-PRADO, E. Diagnosis and classification of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, v.48–49, p. 26–30. 2014.

KUROWSKA, W.; KUCA-WARNAWIN, E.H.; RADZIKOWSKA, A.; et al. The role of anti-citrullinated protein antibodies (ACPA) in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Cent Eur J Immunol*. v. 42(4), p. 390–398. 2017. doi:10.5114/ceji.2017.72807

LAU, C.S.; CHIA, F.; DANS, L.; et al. 2018 update of the APLAR recommendations for treatment of rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*, v. 22(3), p. 357-375. 2019. doi: 10.1111/1756-185X.13513.

LEE, D.M.; WEINBLATT, M.E. Rheumatoid arthritis. *THE LANCET*, v. 358, p. 903–911. 2001.

LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13, n. supl. 1, p. 793-802. 2008.

LERNER, A.; JEREMIAS, P.; MATTHIAS, T. The World Incidence and Prevalence of Autoimmune Diseases is Increasing. *International Journal of Celiac Disease*, v. 3(4), p.151-155. 2015.

LEWIS, M.; PENTEADO, E.; MALIK, A.M. Brazil's mixed public and private hospital system. *World Hospitals and Health Services Journal*, v. 51, p. 22–26. 2015.

LOUZADA-JUNIOR, P.; SOUZA, B.D.B.; TOLEDO, R.A.; et al. Análise Descritiva das Características Demográficas e Clínicas de Pacientes com Artrite Reumatoide no Estado de São Paulo, Brasil. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 47(2), p. 84-90. 2007.

MACHADO, D. A.; GUZMAN, R. M.; XAVIER, R. M.; et al. Open-Label Observation of Addition of Etanercept Versus a Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drug in Subjects With Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy in the Latin American Region. *Journal of Clinical Rheumatology*, v. 20(1), p. 25–33. 2014. doi:10.1097/rhu.0000000000000055

MALTA, D. C.; STOPA, S. R.; SZWARCOWALD, C. L.; et al. A vigilância e o monitoramento das principais doenças crônicas não transmissíveis no Brasil - Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 18(suppl 2), p. 3–16. 2015. doi:10.1590/1980-5497201500060002

MARINOVIĆ, I.; KALITERNA, D. M.; SMOLJANOVIĆ, M.; et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Split-Dalmatia County in southern Croatia is 0.24%. *Joint Bone Spine*, v. 83(4), p. 457–458. 2016. doi:10.1016/j.jbspin.2015.05.004

MARQUES NETO, J.F.; GONÇALVES, E.T.; LANGEN, L.F.O.B.; et al. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatoide do adulto em amostras da população brasileira. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 33, p.169-173.1993.

MASSARDO, L.; PONS-ESTEL, B. A.; WOJDYLA, D.; et al. Early rheumatoid arthritis in Latin America. Low socioeconomic status relates to high disease activity at baseline. *Arthritis Care & Research*. v. 64(8), p. 1135–1143. 2012.

MATEEN, S.; ZAFAR, A.; MOIN, S.; et al. Understanding the role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clinica Chimica Acta*, v. 455, p. 161–171. 2016.

MCINNES, B.I.; SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Immunology*, v. 7(6), p.429-442. 2007.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, v. 365(23), p. 2205–2219. 2011. doi:10.1056/nejmra1004965

MIKULS, T. R.; PAYNE, J. B.; YU, F.; et al. Periodontitis and *Porphyromonas gingivalis* in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatology*, v. 66(5), p. 1090–1100. 2014. doi:10.1002/art.38348

MINICHELLO, E.; SEMERANO, L.; BOISSIER, M.C. Time trends in the incidence, prevalence, and severity of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine*, vol. 83 (6), p. 625–630. 2016.

MORETTO, B.; PILOTO, J.A.R. Tratamento da artrite reumatoide com cloroquina: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research*, v.7(3), p.46-51. 2014.

MOTA, L.M.; CRUZ, B.A.; BRENOL, C.V.; et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 52(2), p. 135-174. 2012.

MOTA, L.M.H.; CRUZ, B.A.; BRENOL, C.V.; et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 53(2), p. 158-183. 2013a. <https://dx.doi.org/10.1590/S0482-50042013000200004>

MOTA, L.M.H.; CRUZA, B.A.; BRENOL, C.V.; et al. Diretrizes para diagnóstico da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 53(2), p.141-157.2013b.

MYASOEDOVA, E.; DAVIS, J.M. 3<sup>rd</sup>; CROWSON, C.S.; et al. Epidemiology of Rheumatoid Arthritis: Rheumatoid Arthritis and Mortality, *Current Rheumatology Reports*, v. 12, p. 379–385. 2010.

NASS, F. R.; SKARE, T. L.; GOELDNER, I.; et al. Análise de quatro marcadores sorológicos na artrite reumatoide: associação com manifestações extra-articulares no paciente e artralgia em familiares. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 57(4), p. 286–293. 2017. doi:10.1016/j.rbr.2015.11.002

NICE. The National Institute for Health and Care Excellence. Rheumatoid arthritis in adults: management. NICE guideline [NG100]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>  
Acesso em: 28 de novembro de 2019.

OKADA, Y.; WU, D.; TRYNKA, G.; et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature*, v. 506(7488), p.376–381. 2014.  
doi:10.1038/nature12873

OSPELT, C. Synovial fibroblasts in 2017. *RMD open*, n. 3(2), e000471. 2017.  
doi:10.1136/rmdopen-2017-000471

PARANÁ. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Plano Estadual de Saúde Paraná 2016-2019 – Curitiba: SESA, 2016.

PAULA, F.S.; ALVES, J.D. Non-tumor necrosis factor-based biologic therapies for rheumatoid arthritis: present, future, and insights into pathogenesis. *Biologics: targets & therapy*, v. 8, p.1-12. 2014. doi:10.2147/BTT.S35475

PELAEZ-BALLESTAS, I.; SANIN, L. H.; MORENO-MONTOYA, J.; et al. Epidemiology of the Rheumatic Diseases in Mexico. A Study of 5 Regions Based on the COPCORD Methodology. *The Journal of Rheumatology Supplement*, v. 86(0), p. 3–8. 2011. doi:10.3899/jrheum.100951

PISETSKY, D.S. Advances in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Costs and Challenges. *North Carolina Medical Journal*, v. 78(5), p. 337-340. 2017.

PLANTONE, D.; KOUDRIAVTSEVA, T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clinical Drug Investigation*, v. 38(8), p. 653–671. 2018. doi:10.1007/s40261-018-0656-y

RAINSFORD, K. D.; PARKE, A. L.; CLIFFORD-RASHOTTE, M.; et al. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*, v. 23(5), p. 231–269. 2015. doi:10.1007/s10787-015-0239-y

RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERÓN, P.; KOSTOV, B. et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoeidemiology: analysis of 394.827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, v. 14, p. 670-679, 2015.

ROBERTS, C.A.; DICKINSON, A.K.; TAAMS, L.S. The Interplay Between Monocytes/Macrophages and CD4(+) T Cell Subsets in Rheumatoid Arthritis. *Frontiers in Immunology*, v. 6, p. 571. 2015.

RODRIGUEZ-AMADO, J.; PELAEZ-BALLESTAS, I.; SANIN, L. H.; et al. Epidemiology of Rheumatic Diseases. A Community-Based Study in Urban and Rural Populations in the State of Nuevo Leon, Mexico. *The Journal of Rheumatology Supplement*, v. 86(0), p. 9–14. 2011. doi:10.3899/jrheum.100952

RUDAN, I.; SIDHU, S.; PAPANA, A.; et al. Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Prevalence of rheumatoid arthritis in low- and middle-income countries: A systematic review and analysis. *Journal of global health*, v. 5(1), 010409. 2015. doi:10.7189/jogh.05.010409

SAFIRI, S.; KOLAH, A.A.; HOY, D.; et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*, p. 1–9. 2019. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215920

SCARPATO, S.; ANTIVALLE, M.; FAVALLI, E.G. et al. Patient preferences in the choice of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis. Results from a questionnaire survey (RIVIERA study). *Rheumatology*. v. 49 (2), p. 289–294. 2010.

SCHER, J.U.; UBEDA, C.; EQUINDA, M.; et al. Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatology*, v. 64, p. 3083–3094. 2012.

Schur, P.H. Epidemiology, risk factors for, and possible causes of rheumatoid arthritis. UpToDate, Rose 19.2 ed., Landaw, 2011

Schur, P.H. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. UpToDate, Rose 19.2 ed., Landaw, 2011b.

SENNA, E.R.; DE BARROS, A.L.; SILVA, E.O.; et al. Prevalence of rheumatic diseases in Brazil: a study using the COPCORD approach. *The Journal of Rheumatology*, v. 31(3), p. 594–597. 2004.

SHAPIRA, Y.; AGMON-LEVIN, N.; SHOENFELD, Y. Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, v. 6(8), p. 468–476. 2010. doi:10.1038/nrrheum.2010.86

SHI, J.; KNEVEL, R.; SUWANNALAI, P. Autoantibodies recognizing carbamylated proteins are present in sera of patients with rheumatoid arthritis and predict joint damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 108, p. 17372–17377. 2011.

SHIMIZU, Y.; TANAKA, E.; INOUE, E.; et al. Reduction of methotrexate and glucocorticoids use after the introduction of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis in daily practice based on the IORRA cohort. *Modern Rheumatology*, v. 28(3), p. 461–467. 2017. doi:10.1080/14397595.2017.1369926

SILVA, G.D.; ANDRADE, E.I.G.; CHERCHIGLIA, M.L.; et al. Perfil de gastos com o tratamento da Artrite Reumatoide para pacientes do Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil, de 2008 a 2013. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 23 (4), p. 1241-1253. 2018.

SINGH, J.A.; SAAG, K.G.; BRIDGES, S.L. JR. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, v.68 (01), p.1-26. 2016.

SMOLEN, J.S.; ALETAHA, D.; BARTON, A. Rheumatoid arthritis, *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, Article number: 18001. 2018.

SMOLEN, J.S.; BREEDVELD, F.C.; BURMESTER, G.R.; et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 75 (1), p. 3-15. 2016.

SMOLEN, J.S.; LANDEWÉ, R.; BREEDVELD, F.C.; et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 69, p. 964-975. 2010.

SMOLEN, J.S.; LANDEWÉ, R.B.M.; BIJLSMA, J.W.J.; et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 22 January 2020. v. 0, p.1–15. 2020.

Sociedade Brasileira de Reumatologia. Relatório BiobadaBrasil - 10 anos [Internet]. 2017. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/biobadabrasil/relatorio-biobadabrasil-10-anos/>

SPARKS, J.A.; COSTENBADER, K.H. Genetics, environment, and gene-environment interactions in the development of systemic rheumatic diseases. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, v. 40(4), p. 637-657. 2014.

SPARKS, J.A.; CHANG, S.C.; DEANE, K.D.; et al. Associations of smoking and age with inflammatory joint signs among unaffected first-degree relatives of rheumatoid arthritis patients: results from studies of the etiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, v. 68, p. 1828– 1838. 2016.

STOKKERMANS, T.J.; TRICHONAS, G. Chloroquine and hydroxychloroquine toxicity. StatPearls Publishing. 2019.

STOLT, P.; KALLBERG, H.; LUNDBERG, I.; et al. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 64(4), p. 582–586. 2005.

SUGIYAMA, D.; NISHIMURA, K.; TAMAKI, K.; et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*, v. 69(1), p. 70-81. 2009.

SUNG, Y.K.; CHO, S.K.; CHOI, C.B.; et al. Prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in South Korea. *Rheumatology International*, v. 33(6), p. 1525–1532. 2013. doi:10.1007/s00296-012-2590-2

SVENDSEN, A.J.; JUNKER, P.; HOUEN, G.; et al. Incidence of chronic persistent rheumatoid arthritis and the impact of smoking. *Arthritis Care & Research*, v. 69(5), p. 616–24. 2017.

THOMAS, R.; MCILRAITH, M.; DAVIS, L.S.; et al. Rheumatoid synovium is enriched in CD45RBdim mature memory T cells that are potent helpers for B cell differentiation. *Arthritis & Rheumatology*, v. 35(12), p. 1455-1465. 1992.

TITTON, D.C.; SILVEIRA, I.G.; LOUZADA-JUNIOR, P.; et al. Brazilian biologic registry: BiobadaBrasil implementation process and preliminary results. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 51(2), p.152-160. 2011.

TOBÓN, G.J.; YOUINOU, P.; SARAUX, A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, v. 35(1), p. 10-14. 2010.

TOLENTINO, JÚNIOR, D.S. Estudo da prevalência de doenças autoimunes na microrregião de saúde de águas formosas - Minas Gerais – Brasil. 2017. 186f. Dissertação (Mestrado em tecnologia, ambiente e sociedade) - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Teófilo Otoni, 2017.

UPCHURCH, K.S.; KAY, J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, v.51, p. 28-36. 2012.

USNAYO, M.J.; ANDRADE, L.E.; ALARCON, R.T.; et al. Study of the frequency of HLA-DRB1 alleles in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 51(5), p. 474-483. 2011.

VARGAS B.R.; CARDIEL, M.H. Rheumatoid arthritis in Latin America: Important challenges to be solved. *Clinical rheumatology*, v. 34, Suppl 1: S1–S3. 2015.

VLIET VLIELAND, T.P.; VAN DEN ENDE, C.H. Nonpharmacological treatment of rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, v. 23(3), p. 259-264. 2011.

WHO - World Health Organization. Expert Conference, 1985, Nairobi. Rational Use of Medicines. Report of the Expert Conference, Nairobi, 25-29 November 1985. Geneva: World Health Organization; 1986.

WIENS, A.; GROCHOCKI, M.C.; PONTAROLLI, D.R.S.; et al. Perfil dos usuários de anticitocinas disponibilizadas pelo Sistema Único de Saúde no estado do Paraná para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 52(2), p. 203-213. 2012.

WILLIS, V.C.; DEMORUELLE, M.K.; DERBER, L.A.; et al. Sputa autoantibodies in patients with established rheumatoid arthritis and subjects at-risk for future clinically apparent disease. *Arthritis & Rheumatology*, v. 65, p. 2545–2554. 2013.



WON, S.; CHO, S.K.; KIM, D.; et al. Update on the prevalence and incidence of rheumatoid arthritis in Korea and an analysis of medical care and drug utilization. *Rheumatology International*, v. 38(4), p. 649–656. 2018. doi:10.1007/s00296-017-3925-9

XIANG, Y.J.; DAI, S.M. Prevalence of rheumatic diseases and disability in China. *Rheumatology International*, v. 29(5), p. 481–490. 2008. doi:10.1007/s00296-008-0809-z

XU, Z.; DAVIS, H. M.; ZHOU, H. Clinical impact of concomitant immunomodulators on biologic therapy: Pharmacokinetics, immunogenicity, efficacy and safety. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 55(S3), p. 60–74. 2015. doi:10.1002/jcph.380

YEOH, N.; BURTON, J.P.; SUPPIAH, P.; et al. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Current Rheumatology Reports*, v.15, p. 314. 2013.

ZENG, Q.Y.; CHEN, R.; DARMAWAN, J.; et al. Rheumatic diseases in China. *Arthritis Research & Therapy*, v.10(1), R 17. 2008.doi:10.1186/ar2368

ZENG, S.Y.; GONG, Y.; ZHANG, Y.P.; et al. Changes in the Prevalence of Rheumatic Diseases in Shantou, China, in the Past Three Decades: A COPCORD Study. *PLOS One*, v. 10(9), e0138492. 2015.

## ANEXO 1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA



Universidade Estadual de Maringá  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
Comitê Permanente de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos - COPEP

### DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins, que o seguinte Protocolo de Pesquisa foi analisado e APROVADO pelo COPEP, e o Parecer Consubstanciado do CEP está em fase de revisão pela Coordenação do Comitê:

- CAAE: 96134818.9.0000.0104;
- Coordenação: Ana Carolina Melchior;
- Título: “Estudo de Utilização de Medicamentos para Artrite Reumatóide no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Estado do Paraná”;
- Data de aprovação pelo COPEP: 31/08/2018.

Por ser expressão da verdade, firmamos a presente em 06/09/2018.

UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ  
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação  
Av. Colombo, 5790 - Campus Universitário  
CEP 87020-900 - Maringá - Paraná

*André J. Rocha*